Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Universität Düsseldorf
Klinik D
Direktor: Prof. Dr. G. Strohmeyer

WIRKUNG DES SCHILDDRÜSENHORMONS TRIJODTHYRONIN IN HOHER DOSIS AUF DIE INTESTINALE ABSORPTION VON MAGNESIUM BEI DER RATTE

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

HEIDI GELDSCHLÄGER

~~1982~~
1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543915_0031

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Universität Düsseldorf
Klinik D
Direktor: Prof. Dr. G. Strohmeyer

WIRKUNG DES SCHILDDRÜSENHORMONS TRIJODTHYRONIN IN HOHER DOSIS AUF DIE INTESTINALE ABSORPTION VON MAGNESIUM BEI DER RATTE

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

HEIDI GELDSCHLÄGER

1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Arnold
Prodekan

Referent

gez.: Priv.-Doz. Dr. Peerenboo

Korreferent

gez.: Prof. Dr. Hehrmann

Inhaltsverzeichnis

		Seite
A	Einführung	1
B	Methoden	5
	1. Experimentelle "Hyperthyreose" durch Trijodthyronin (T_3)-Behandlung	5
	2. Technik der in vivo Perfusion	6
	3. Perfusionslösungen	8
	4. Bestimmungsmethoden	9
	a) Magnesium	9
	b) Natrium, Kalium	1o
	c) d-Xylose	1o
	d) Polyäthylenglykol	1o
	e) Osmolarität	1o
	f) pH	1o
	g) Tridjodthyronin, Thyroxin	11
	5. Berechnungen	12
	a) Transmurale Fluxraten	12
	b) Potentialdifferenz	13
	c) Statistische Auswertung	13
	6. Bemerkung zur Auswahl der Untersuchungstechnik	14
C	Ergebnisse	17
	1. Wirkung des Trijodthyronin bei den Versuchstieren	17
	a) Somatische Veränderungen	17
	b) Veränderungen am Dünndarm	17
	c) Wirkung des T_3 auf die Funktion von Hypophyse und Schilddrüse	19
	2. Magnesium-Absorptionsraten im Jejunum und Ileum unter akuter und chronischer Wirkung von Trijodthyronin	19
	a) Netto-Absorption von Magnesium	19
	b) Unidirektionale transmurale Fluxe von Magnesium	2o
	c) Transmurale Bewegungen von Wasser und anderen Substraten	21
	3. Magnesiumtransport im Dünndarm euthyreoter Ratten bei Änderung der transmuralen Bewegungen von Natrium und Wasser	22
	a) Natrium, Wasser	22
	b) Magnesium	22
	c) Kalium	23
	d) d-Xylose	23

Seite

4. Potentialdifferenz zwischen Darmlumen und Plasma 23

D Diskussion 24

1. Tiermodell der Hyperthyreose 24

2. Messung der Magnesiumabsorption 24

3. Änderung der Dünndarmstruktur unter der Wirkung von Trijodthyronin 25

4. Mechanismen der Magnesiumabsorption 25

a) Transmurale Magnesiumfluxe 25

b) Wirkung der transmuralen Massenbewegung anderer Substanzen auf die Magnesiumabsorption 27

c) Aktive Transportmechanismen für Magnesium 29

5. Ort der größten Magnesiumabsorption 32

6. Wirkung von Trijodthyronin auf die Verdauungsorgane 33

a) Wechsel der zugeführten Menge 33

b) Passagegeschwindigkeit 34

7. Wirkung der hohen Hormonkonzentrationen auf den nicht intestinalen Stoffwechsel 34

E Zusammenfassung 36

F Literatur 38

G Tabellenanhang 44

A Einführung

Magnesium (Mg) ist nach Kalium das häufigste Kation in der Zelle. Es hat zahlreiche biologische Funktionen: es aktiviert viele Enzymreaktionen, es beeinflußt Transportvorgänge zahlreicher Substrate an der Zellmembran, und es ist schließlich als Strukturelement der Zelle am Aufbau der RNS und anderer Substanzen beteiligt. Über den Stoffwechsel des Mg-Ions ist viel weniger bekannt als über den vergleichbarer Ionen wie Kalium, Natrium oder Calcium. Der Mg-Gehalt des Organismus und seiner verschiedenen Kompartimente - Weichteilgewebe, Skelett, Extrazellularraum und Plasma - wird bei Mensch und Tier innerhalb bestimmter Grenzen erhalten. Die Regelung der Mg-Homöostase erfolgt hauptsächlich durch Anpassung der renalen Elimination von Mg an die enterale Absorption und an den Bedarf des Organismus. Diese Anpassung erfolgt über einen weiten Bereich durch Variation der tubulären Rückresorption.

Der Zustrom von Mg aus dem Verdauungstrakt ist ein vergleichsweise langsamer Vorgang, dessen Rate hauptsächlich durch die Permeabilität der Darmwand für Mg bestimmt wird. Ob die Modulation dieses Zustroms durch Regelung der intestinalen Mg-Absorption eine wesentliche Rolle spielt, konnte durch die zahlreichen, bisher vorliegenden Untersuchungen nicht geklärt werden. Die Beantwortung dieser Frage wird dadurch erschwert, daß die Bedingungen der intestinalen Mg-Absorption nur ungenügend bekannt sind. Die Mechanismen des Mg-Transportes durch die enterale Mukosazelle wurden bisher nicht untersucht, und bisher konnte nicht eindeutig beantwortet werden, ob der Darm Mg aktiv absorbieren kann (Tansy u. Kendall 1981). Daß die enterale Mg-Absorption allein durch einfache Ionendiffusion (Aldor u. Moore 197o) erfolgt, ist schon deshalb unwahrscheinlich, weil die Mg-Absorption durch Parathormon, Vitamin D oder dessen Metabolit 1,25-Dihydroxyvitamin D in pharmakologischen Dosen gefördert wird, wenn dies auch in

viel geringerem Maße als bei Calcium geschieht (Heaton 1981; Schmulen et al 198o). Auch die Parathormonsekretion der Nebenschilddrüse wird durch erhebliche Hypomagnesiämie gefördert, durch Hypermagnesiämie gehemmt. Somit kann Parathormon und Vitamin D die Mg-Homöostase beeinflussen. Diese Wirkung ist nicht unabhängig vom Calciumstoffwechsel, und ihre Bedeutung für die Mg-Homöostase ist ungewiß (Rude et al 1978).

Der Mg-Stoffwechsel kann durch Erkrankungen endokriner Organe gestört werden, besonders wenn es sich um Organe des Calciumstoffwechsels handelt. Die Wirkung auf den Mg-Stoffwechsel ist im allgemeinen mit der stärkeren Wirkung auf den des Calciums verbunden. Wenn bei Nierenkranken die Produktion des aktiven Vitamin D-Metabolits 1,25-Dihydroxyvitamin D nicht ausreicht, steigern pharmakologische Dosen der Substanz die enterale Absorption von Calcium und auch, in geringerem Maße, von Mg (Schmulen et al 198o).

Auch Störungen der Schilddrüsenfunktion beeinflussen den Mineralstoffwechsel. Bei Hyperthyreose ist die Calciumabsorption gehemmt, das ionisierte Plasma-Calcium ist leicht erhöht, die renale Calciumausscheidung ist vermehrt, und die Plasmaspiegel des aktiven Vitamin D-Metabolits sind niedrig. Außerdem kommt es bei dieser Erkrankung zur Mineralsalzverarmung des Knochens (Übersicht: Peerenboom 1982). Schilddrüsenhormone wirken auch auf den Stoffwechsel von Mg. Bei Hyperthyreose ist die Mg-Konzentration im Serum erniedrigt, bei Hypothyreose erhöht (Rizek et al 1965; Jones et al 1966; Wuttke et al 1976). Diese Befunde konnten in Tierversuchen mit Schilddrüsenhormonen reproduziert werden (Zepf et al 1968; Wuttke et al 1974), eine einheitliche pathophysiologische Interpretation ergab sich jedoch nicht. Die gestörte Mg-Bilanz wurde auf eine Steigerung der Mg-Ausscheidung durch die Niere zurückgeführt, die durch Schilddrüsenhormone ausgelöst wurde (Dimich et al 1966; Jones et al 1966; Wuttke et al 1974). Außerdem wurde ein Einfluß von Schilddrüsenhormonen auf den Mg-Transport der Körperzellen diskutiert, welche das Gleichgewicht zwischen

extra- und intrazellulärem Mg-Gehalt stören sollten (Dimich et al 1966).

Die Frage, ob die Störung der Mg-Homöostase bei Schilddrüsenerkrankungen durch direkte Wirkung der Schilddrüsenhormone am Verdauungstrakt hervorgerufen wird, ist bisher nicht untersucht worden. So könnten Hypomagnesiämie und negative Mg-Bilanz bei Hyperthyreose auf eine Hemmung der intestinalen Mg-Absorption durch Wirkung der Schilddrüsenhormone hervorgerufen werden, wie sie für Calcium bei der menschlichen Hyperthyreose und bei mit Schilddrüsenhormonen behandelten Tieren beobachtet wird (Peerenboom 1982). Andererseits fanden Jones et al (1966) bei Untersuchungen der Mg-Bilanz hyperthyreoter Patienten, daß Mg vermehrt absorbiert wurde. Diese Steigerung der Absorption könnte Folge oder Ursache der vermehrten renalen Mg-Ausscheidung sein, die man bei Hyperthyreose oder nach Vorbehandlung mit Schilddrüsenhormonen beobachtete.

Wir untersuchten bei der Ratte, ob Schilddrüsenhormone die Mg-Absorption im Dünndarm beeinflussen. In diesem Zusammenhang wurde ferner die Frage gestellt, ob der intestinale Transport von Mg eine aktive Komponente aufweist (Ross 1962; Care u. Van't Klooster 1965; Dimich et al 1966), oder ob die Absorption lediglich durch Diffusion oder aufgrund von gleichgerichteten Wasser- und Elektrolytbewegungen erfolgt (Aldor u. Moore 197o; Behar 1974; Petith u. Schedl 1978). Wir führten unsere Untersuchungen bei Ratten durch, die akut oder über einen Zeitraum von zwei Wochen mit Trijodthyronin (T_3) behandelt worden waren. Zur Messung des sehr langsamen intestinalen Mg-Transports verwendeten wir die Absorptionsmessung in vivo bei geschlossenem Perfusionskreislauf, welche Schedl und Mitarbeiter zur Messung des intestinalen Mg-Transports bei der Ratte angewandt hatten (Krawitt u. Schedl 1968; Urban u. Schedl 1969; Miller u. Schedl 1976). Im Akutversuch wurde ein Segment des Jejunum und des Ileum der Tiere in situ kanüliert und im geschlossenen Kreislauf perfundiert, so daß sich die Konzentrationsänderungen in der perfundierten Flüssigkeit bei der Darmpassage jeweils addierten. Zur Untersuchung der aktiven Komponente des intestinalen Mg-

Transports verwendeten wir eine Lösung mit geringem Mg-Gehalt im Bereich der im Plasma verfügbaren Menge. Weitere Untersuchungen erfolgten bei höheren Mg-Konzentrationen, bei denen die Absorption überwiegend durch Diffusion erfolgt. Durch Zusatz einer schwer absorbierbaren osmotisch aktiven Substanz zur Perfusionslösung erfolgte ein Ausschluß oder eine Verminderung der begleitenden transmuralen Wasser- und Elektrolytfluxe. Außerdem wurden durch Zusatz eines Mg-Isotops zum Perfusat die transmuralen Gesamtbewegungen von Mg vom Lumen zum Blut und vom Blut zurück ins Lumen ermittelt. Auf diese Weise bekamen wir Informationen über die aktiven und passiven Komponenten der Mg-Absorption und über die Abhängigkeit von begleitenden Massenbewegungen.

B Methoden

1. Experimentelle "Hyperthyreose" durch Trijodthyronin (T_3)-Behandlung

Weibliche Albino-Wistar-Ratten mit einem Gewicht von 16o - 19o g wurden durch die Tierversuchsanlage der Universität Düsseldorf zur Verfügung gestellt. Sie wurden dort unter Standardbedingungen aufgezogen und ernährt. Zur Induktion einer Hyperthyreose erhielt eine Gruppe dieser Tiere 14 Tage lang subkutane Injektionen von T_3 : 1. - 3. Tag 2o ug T_3, 4. - 14. Tag 4o ug T_3, am Tag der Perfusion (15. Tag) noch einmal 2o ug T_3. Eine zweite Gruppe von Tieren bekam 4o ug T_3 als Einzeldosis zwei Stunden vor Beginn des Versuchs. Kontrolltiere erhielten die gleiche Menge physiologischer NaCl-Lösung. Da T_3 in seiner HCl-Form oder als Base bei neutralem pH schlecht wasserlöslich und nicht haltbar ist, wurde ein Lösungsverfahren entwickelt: kristallines, hochgereinigtes T_3 (HCl-Form) wurde uns durch den Hersteller, Henning, Berlin, zur Verfügung gestellt (13121). Wir bereiteten:

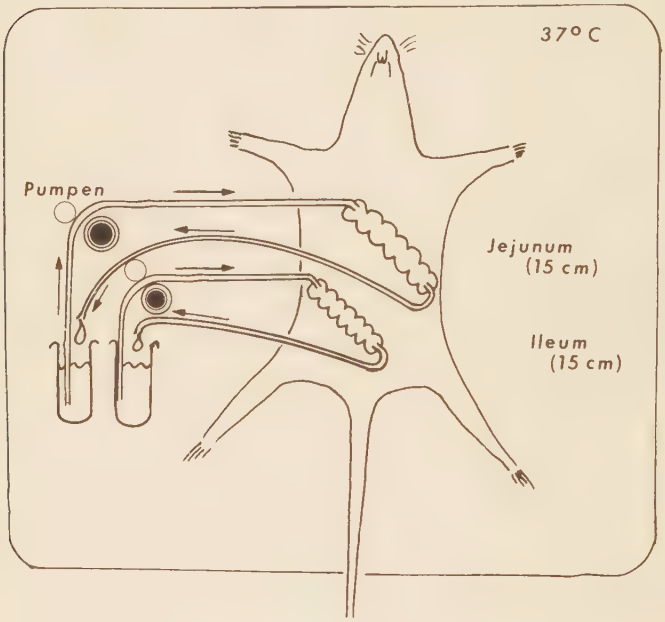
Lösung 1:	T_3		4o mg
	Glycerinpuffer (pH 11)	ad	5oo ml
Lösung 2:	Phenolsulfonphtalein		6o mg
	Salzsäure o,1 N	ad	5oo ml

Beide Lösungen wurden in der Apotheke der Kliniken steril filtriert und in je 1o Flaschen von 5o ml verteilt. T_3 ist in wässriger Lösung bei pH 11 stabil (H. Jantzen, Berlin, persönliche Mitteilung); ein Niederschlag wurde auch nach Lagerung nicht beobachtet. Vor der Injektion wurden je 1 ml der ersten und zweiten Lösung in einer Injektionsspritze gemischt. Der Farbumschlag zeigte an, daß das richtige Mischungsverhältnis erreicht war. In Vorversuchen wurde T_3 in Fertigampullen verwandt, das ebenfalls von Henning, Berlin, zur Verfügung gestellt wurde.

2. Technik der in vivo Perfusion

In Anlehnung an die Methode von Schedl et al (Krawitt u. Schedl 1968; Urban u. Schedl 1969; Miller u. Schedl 1976) wurden Jejunum und Ileum der Ratte in geschlossenem Kreislauf perfundiert.

Abb. 1



Die Tiere bekamen Pentobarbital, 18 mg (11o mg/kg Körpergewicht) intraperitoneal. Nach durchschnittlich 2o Minuten waren sie völlig entspannt und zeigten keine Schmerzreaktionen mehr. Sie wurden mit den Extremitäten auf einem Korkbrett fixiert. Der Bauchraum wurde in der Mittellinie eröffnet. Ein 15 cm langes Segment des Jejunums (vom Durchtritt durch das Mesenterium 15 cm nach distal) und ein gleichlanges Segment des Ileums (vom Eintritt ins Kolon 15 cm nach proximal) wurden mit einem Band abgemessen. Der proximale Darmabschnitt wurde abge-

bunden, dann wurde das positive Endstück einer Perfusorleitung aus Polyvinylchlorid (Braun Melsungen) in das proximale Ende des zu perfundierenden Segments eingebunden. Durch die Zuleitung wurde der Darm durch vorsichtige Spülung abwechselnd mit isotoner Kochsalzlösung und Luft gereinigt. Abschließend wurde ein ableitender Schlauch auf dieselbe Weise distal eingebunden. Bei Isolierung und Ligatur der Darmschlingen wurde darauf geachtet, daß die Gefäßarkaden intakt blieben. Die vier Perfusionsleitungen des jejunalen und ilealen Segments wurden danach aus der Bauchhöhle herausgeführt und mit der Perfusionsapparatur verbunden. Die Bauchhöhle wurde während der Perfusion durch eine mit warmer Kochsalzlösung getränkte Kompresse abgedeckt. Die Körpertemperatur des Tieres wurde durch ein unter der Arbeitsplatte liegendes Heizkissen und durch eine Wärmelampe auf 38°C gehalten. Sie wurde durch ein Thermometer kontrolliert. Die Perfusionslösung (2o ml) wurde aus einem gut verschlossenen Gefäß, das in einem Wasserbad von etwa 42°C stand, durch die Schläuche über eine Peristaltikpumpe (Harvard Apparatus, Worcester, Mass., USA) bei 2 ml/min in das proximale und distale Darmsegment eingeleitet und lief dem Gefälle folgend wieder in das Gefäß zurück. Darin waren die Enden der Schläuche so angeordnet, daß das Perfusat ständig durchmischt wurde. Die Perfusion dauerte 2 Stunden. Währenddessen wurden sorgfältig Lage und Beschaffenheit (Feuchtigkeit, Dehnungsgrad) der Darmschlingen und der Fluß des Perfusats beobachtet. Nach Beendigung der Perfusion wurde das Tier durch Herzpunktion entblutet. Die perfundierten Darmsegmente wurden unter geringem Zug vom Mesenterium gelöst, von Gekrösefett gesäubert und gewogen. Man bestimmte die Länge des Darms, die er im Hängen unter dem Zug seines eigenen Gewichts hatte. Die Mukosa wurde dann vorsichtig mit einem Glasspatel aus dem Darm herausgeschabt und feucht gewogen. Die Perfusionslösung wurde gewogen und in Proben geteilt, die bis zur Verarbeitung bei - 2o°C gelagert wurden.

Tab. 1

Perfusionslösungen:

Magnesium	0,5	2,0	mmol/l
Natrium	100	95	"
Kalium	5		"
Chlorid	106	104	"
d-Xylose	10		"
Mannit	50		"
PEG	3		"
^{28}Mg			
			275 mosm/l

3. Perfusionslösungen

Die Untersuchung über den Einfluß der Schilddrüsenhormone auf die intestinale Mg-Absorption erfolgte mit einer Perfusionslösung, die in anderen Untersuchungen auch bei der Messung der Mg-Absorption im menschlichen Jejunum durch Sondenperfusion verwandt wurde (Peerenboom 1982). Sie enthielten o,5 oder 2,o mmol/l Mg. (Tab. 1)

Um den Einfluß von Änderungen oder Umkehr der transmuralen Natrium- und Wasserbewegung auf den intestinalen Mg-Transport zu untersuchen, wurde in einer zweiten Versuchsreihe eine isoosmolare Elektrolytlösung mit NaCl mit einem Perfusat verglichen, in dem ein Teil des NaCl durch Mannit ersetzt worden war.
(Tab. 8, 9, 1o)

Der Eintritt von Mg in ein magnesiumfreies Perfusat wurde während Messungen der Calciumabsorption bestimmt. (Tab. 11)

4. Bestimmungsmethoden

a) Magnesium

^{24}Mg: Sofort nach Entnahme wurde den Proben 1 umol/ml HCl zugesetzt, um die Löslichkeit der Kationen zu verbessern. Die Proben wurden mit einem automatischen Mischgerät im Verhältnis 1 : 49 verdünnt. Die Messung erfolgte mit einem Atomabsorptionsspektrophotometer (AAS 3oo, Bodenseewerk Perkin-Elmer, Überlingen). Jede Probe wurde dreifach gemessen gegen destilliertes Wasser als Null-Lösung. Als Standard verwendeten wir eine Elektrolytlösung (Titrisol, Merck, Darmstadt).

^{28}Mg: Das Isotop wurde im Institut für Chemie I der Kernversuchsanlage Jülich hergestellt und wegen der geringen Halbwertzeit von 21 Stunden einen Tag, spätestens zwei Tage danach verwendet. Die Gammaaktivität wurde mit dem Zählgerät Gammaset 5oo der Firma ICN Mechelen, Belgien, gemessen. Die Zählung erfolgte eine, spätestens zwei Stunden nach der Probenentnahme. Jede Probe wurde mindestens zweimal gezählt, und die Berechnungen wurden mit dem Mittelwert durchgeführt. Da die Probenpaare jeweils unmittelbar nacheinander gezählt wurden, war eine Korrektur für radioaktiven Zerfall nicht nötig (Peerenboom 1982). Die Bestimmung des ^{28}Mg erfolgte durch Messung der Aktivität seines einzigen Tochternuklids ^{28}Al (Halbwertzeit 8 min). Das endgültige Zerfallsprodukt, ^{28}Si, ist stabil. Moleküle, die während des intestinalen Transportvorganges nicht mehr als ^{28}Mg vorlagen, wurden deshalb nicht mehr gezählt.

b) Natrium, Kalium

Die Bestimmungen erfolgten mit Flammenphotometern der Firmen Eppendorf, Netheler & Hinz, Hamburg oder Lange, Berlin.

c) d-Xylose

d-Xylose wurde nach Roe und Rice (1948) durch Farbreaktion mit Bromanilid (Hersteller Roche, Basel) bestimmt.

d) Polyäthylenglykol (PEG)

Die Messungen erfolgten mit der turbidimetrischen Methode von Hydén in der Modifikation von Malawer et al (1967). Die Proben wurden zur Eiweißausfällung mit Zinksulfat, Bariumchlorid und -hydroxid versetzt und filtriert. Durch Zusatz von Trichlorazetat wird eine Trübung erreicht, deren Grad die PEG-Konzentration anzeigt. Sie wurde nach Zugabe von Gummi arabicum (12 mg/l in wässriger Lösung) als Stabilisator mit einem Photometer der Firma Zeiss, Oberkochen, bei 65o nm gemessen.

e) Osmolarität

Die Osmolarität wurde durch Messung der Gefrierpunkterniedrigung mit einem Gerät von Advanced Instruments, Newton Highlands, Massachusetts, USA, bestimmt.

f) pH

Die Bestimmung des pH-Wertes erfolgte mit dem pH-Meter 26 von Radiometer, Kopenhagen.

g) Trijodthyronin (T_3), Thyroxin (T_4)

Die Hormonkonzentrationen wurden im Plasma der Tiere bestimmt. Die Untersuchungen erfolgten freundlicherweise durch Dr. Edgar Heinen, Med. Klinik der Universität Düsseldorf. Als Nullserum verwendete er dabei ein durch ihn hergestelltes T_3- und T_4-freies Rattenserum.

5. Berechnungen

Symbole:

J_n = Transmuraler Netto-Flux, nmol/min

J_{lb} = Unidirektionaler Flux vom Lumen zum Blut

J_{bl} = Unidirektionaler Flux vom Blut zum Lumen

V = Perfusatvolumen, 2o ml

C = Konzentration einer Substanz im Lumen, mmol/l ($\times 1o^{-3}$)

C^+ = Konzentration der markierten Substanz im Lumen anhand der Zählimpulse ermittelt, $ml \cdot min^{-1}$

M = Konzentration der Markiersubstanz, g/l

BG = Bezugsgröße

a = zu Beginn des Versuchs

e = am Ende des Versuchs

a) Transmurale Fluxraten

Die transmuralen Fluxraten wurden nach Formeln errechnet, die Wasserman et al (1961) für die Perfusion eines isolierten Darmsegments im geschlossenen Kreislauf angegeben haben.

$$\frac{\text{Netto-Flux } (J_n)}{J_n} = V\ (Ca - Ce\ \frac{Ma}{Me})\ \text{nmol/min}\ (\times 1o^{-9})$$

Der Netto-Flux wurde aus den Konzentrationen des Substrats und der Markiersubstanz am Anfang (a) und am Ende (e) des Versuchs errechnet.

Unidirektionaler Flux vom Lumen ins Blut (J_{lb})

$$J_{lb} = \frac{2\ (C^{+}a - C^{+}e\ \frac{Ma}{Me})\ V}{\left(\frac{C^{+}a}{Ca} + \frac{C^{+}e}{Ce}\right)_{BG}} \quad \text{nmol/min } (\times 1o^{-9})$$

Als Bezugsgrößen dienten das Gewicht des Tieres oder Länge, Gesamtgewicht bzw. Mukosagewicht (feucht) des perfundierten Darmsegmentes. Das Perfusatvolumen (V) betrug 2o ml. Sofern nicht anders angegeben, wurden die Ergebnisse in bezug auf das Darmgewicht dargestellt.

Unidirektionaler Flux vom Blut zum Lumen (J_{bl})

$$J_{bl} = J_{lb} - J_{n} \quad \text{nmol/min } (\times 1o^{-9})$$

Der Flux ins Lumen errechnet sich aus der Differenz zwischen $J_{(l-b)}$ und J_{n}. Die Berechnungen erfolgten durch ein Programm für den Rechner TI 59, Texas Instruments, Dallas, USA.

b) Potentialdifferenz (PD):

Die Berechnung erfolgte nach der Nernstschen Gleichung mit Hilfe des Gradienten der Konzentrationen von Kalium im Plasma (K_s) und im Lumen (K_L), der während des Versuchs entstand.

$$PD = 61,5 \cdot \ln \frac{K_s}{K_L}$$

c) Statistische Auswertung:

Alle Meßwerte werden als Mittelwerte $\pm$ SE (Standardfehler) angegeben. Zum statistischen Vergleich wurde der t-Test nach Student angewendet. Diese Berechnungen wurden mit Programmen und Rechnern der Firmen

Texas Instruments und Hewlett-Packard (beide Dallas, USA) durchgeführt. Bei Probabilitas $p < 0{,}05$ wurden die Unterschiede als signifikant angesehen (zweiseitiger t-Test). Die Prüfung der Hypothese, ob ein Wert von der Zahl Null verschieden war, erfolgte durch den Chi-Quadrat-Test mit Yates' Korrektur. Hierfür wurde ein Programm für den Rechner TI 59 (Texas Instruments) erstellt.

6. Bemerkung zur Auswahl der Untersuchungstechnik

Zur Messung der intestinalen Resorption wurden unterschiedliche in vitro und in vivo Methoden entwickelt. In vitro Techniken, wie das umgedrehte Darmsäckchen, die Ussingsche Kammer und der Perfusionsapparat ermöglichten Untersuchungen über intestinale Transportmechanismen und ihre Regelung (Ussing 1950; Aldor u. Moore 1970). Da bei diesen Techniken beide Seiten der Mukosa zugänglich sind, wurden Beobachtungen und Messungen über Ionenbewegungen durch die Mukosa vom Lumen ins Plasma und umgekehrt möglich (unidirektionaler Flux). Die Differenz dieser beiden unidirektionalen Fluxe entspricht der Netto-Absorption oder -Sekretion eines Substrats und wird als Nettoflux bezeichnet. Diese Terminologie wurde auch für in vivo Untersuchungen verwendet. Messungen in vivo wurden an isolierten, mit Substrat gefüllten oder an perfundierten Darmsegmenten vorgenommen. Neben der geschlossenen rezirkulierenden Perfusionsmethode wurde auch häufig die offene kontinuierliche Perfusion benutzt. Diese Methoden unterliegen im Vergleich mit in vitro Techniken weniger Störfaktoren, erlauben aber nicht in gleichem Maße die Variation der Untersuchungsbedingungen. Die in vivo-Perfusion erlaubt im allgemeinen nur den Zugang zum Darmlumen. Mit Hilfe des Isotops ^{28}Mg kann jedoch der unidirektionale Flux aus dem Lumen aufgrund der Schwundrate von ^{28}Mg gemessen werden. Da die Schwun rate des stabilen ^{24}Mg dem Nettoflux entspricht, kann aus beiden Größen der unidirektionale Flux vom Körper

ins Lumen berechnet werden (Wasserman et al 1961). Die transmuralen Fluxraten von Magnesium sind sehr gering. Dies erschwert ihre Messung und insbesondere die Beantwortung der Frage nach dem Beitrag aktiver Transportmechanismen bei der Absorption von Magnesium. Wir wählten deshalb die Perfusion im geschlossenen Kreislauf, da die durch den Darm hervorgerufene Konzentrationsänderung eine Funktion der Versuchsdauer ist. Ausserdem ist es notwendig, die Nettofluxe von Wasser und gelösten Substanzen so gering wie möglich zu halten. Deshalb enthielt das Perfusat Mannit und Polyäthylenglykol, langsam absorbierte, osmotisch wirksame Substanzen, durch deren Anwesenheit im Lumen die Absorption von Wasser und Elektrolyten gehemmt wird (Davis et al 198o). Polyäthylenglykol dient außerdem als Markiersubstanz für die transmuralen Wasserbewegungen, da es sich in wässriger Phase gut löst und verteilt, nur ein geringer Teil aus dem Darmlumen absorbiert wird (Miller u. Schedl 197o) und keine spezifische Wirkung auf die Darmfunktion bekannt ist. Eine Veränderung der Mukosapermeabilität durch Wirkung des Trijodthyronin oder durch die Versuchsbedingungen wurde durch die Bestimmung der Resorption von d-Xylose überprüft. Um eine Beeinflussung des Magnesium-Transports durch eine hohe Potentialdifferenz (PD) auszuschließen, haben wir diese vor und nach Änderung der NaCl- und Mannitkonzentration im Perfusat bestimmt. Frühere Untersuchungen haben ergeben, daß die Anwesenheit von Mannit oder einer vergleichbaren Substanz auf der Mukosaseite eines Darmpräparats eine Potentialdifferenz zwischen Lumen (positiv) und Serosaseite (negativ) induziert. Barry und Mitarbeiter (1964) ermittelten an der Gallenblase im Tierexperiment, daß einem Konzentrationsanstieg um 1 mmol/l ein Anstieg der PD um o,8 mV entsprach. Auch am Ileum der Ratte betrug bei Untersuchungen von Behar (1974) die Potentialdifferenz bei Verwendung einer isotonischen Mannitlösung + 27 mV (Lumen positiv). Als Grund hierfür wird der Einstrom von Elektrolyten ins Darmlumen angesehen, der zur Bildung eines "Strömungspotentials" führt. Die positive Ladung

des Darmsaftes beeinflußt die Absorptionsraten für Magnesium unter den Versuchsbedingungen, da sie den Flux von Kationen aus dem Lumen vermehrt. Wir berechneten die Potentialdifferenz, um einen Einfluß der hohen T_3-Spiegel auf die PD auszuschließen. Zur Kontrolle dieser Berechnungen haben wir außerdem die PD bei einer kleinen Gruppe von Ratten gemessen.

Während der Bestimmung der PD wurden Jejunum und Ileum in der oben beschriebenen Weise mit der in Tabelle 1 angegebenen Lösung perfundiert. Die Messung erfolgte über zwei mit Elektrolytlösung durchströmte Sonden; die lumenseitige Sonde wurde in den Perfusatkreislauf eingeschaltet und langsam von der Lösung durchströmt. Als serosaseitige Elektrode diente eine langsam mit Ringerlösung durchströmte Sonde, die nahe dem perfundierten Segment in die Bauchhöhle gelegt wurde. Die Ableitung erfolgte über zwei Ag/AgCl-Elektroden (Ingold, Frankfurt), die in je einem gläsernen Elektrolytbrückengefäß befestigt waren. Diese Elektroden waren über eine mit der Elektrolytlösung gefüllten Brückensonde kurzgeschlossen, die zur Messung der PD durch einen Hahn verschlossen wurde. Die Messung erfolge über einen Trennverstärker (Knick, Berlin) mit einem Potentiometer (Microprocessor Ionalyzer 9o1 von Orion, Cambridge, Mass., USA).

C Ergebnisse

1. Wirkung des Trijodthyronin bei den Versuchstieren

a) Somatische Veränderungen

Die Gruppe der über vierzehn Tage mit T_3 behandelten Ratten zeigte zum Vergleich mit den nicht behandelten Tieren deutliche Veränderungen:

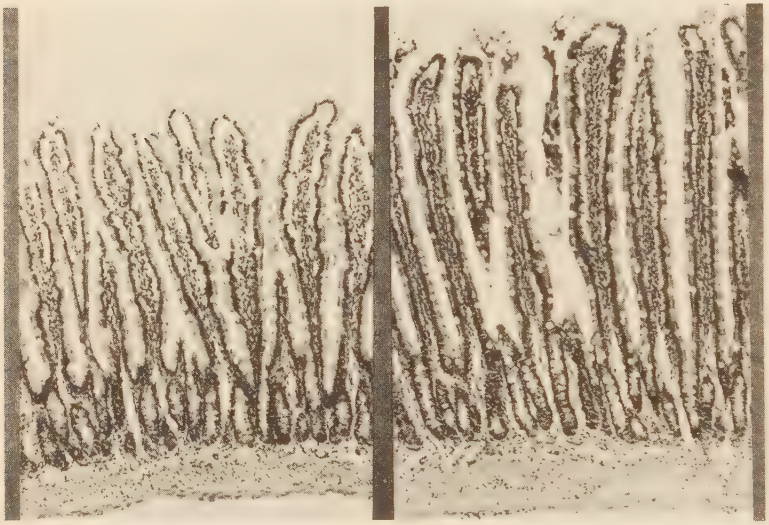
Nach durchschnittlich sieben Tagen bemerkte man eine Hyperphagie, die jedoch nicht zu einer entsprechenden Gewichtszunahme führte (vgl. auch Lücke, 1976). Die Tiere reagierten lebhafter auf äußere Reize und verhielten sich in den Käfigen sehr viel unruhiger. Die Atemfrequenz erhöhte sich auf durchschnittlich 1oo/min, während sie bei den nicht behandelten Tieren mit 74/min im normalen Bereich lag.

b) Veränderungen am Dünndarm

Bei der Präparation des Darmes vor der Perfusion fiel bei den chronisch behandelten Ratten eine verstärkte Peristaltik auf. Bei den Kontrolltieren war nur das Ileum, bei den behandelten Ratten auch das ganze Jejunum erheblich mit Nahrung gefüllt. Bei diesen war der Inhalt des Jejunums und Ileums dünnflüssiger und heller als bei den nicht behandelten Tieren. Auffällig war der größere Durchmesser des Darmes und seine größere Wanddicke. Das Verhältnis zwischen Länge und Gewicht war zugunsten des Gewichts verschoben (vgl. Lücke, 1976). Auch das Gewicht der Mukosa war bei den behandelten Tieren signifikant höher; dieser Unterschied war im Jejunum besonders deutlich. Der rechnerische Vergleich der Darm- und Mukosagewichte pro Längeneinheit von Jejunum und Ileum bestätigt diesen sichtbaren Unterschied zwischen den normalen und den chronisch behandelten Tieren (Tabelle 2; Levin 1974; Wall et al, 197o).

Bei einigen mit T_3 behandelten Tieren wurde der Dünndarm durch Herrn H. Schultz und Herrn F. Borchardt aus dem Pathologischen Institut der Universität Düsseldorf untersucht. Die Präparate zeigten auffällige Hypertrophie der Zotten mit harmonischer Vergrößerung von Mukosa, Stroma und Muskulatur.

Abb. 2



Gesunde Ratte, 18o g — Nach T_3-Behandlung für 2 Wochen

Hypertrophie des Dünndarms bei der Ratte unter der Wirkung hoher Konzentrationen von Trijodthyronin. H.E.-Färbung, Vergrößerung 1:1oo. Präparate von F. Borchert und H. Schultz

Die Befunde entsprechen denen, die Wall et al (197o) bei mit Schilddrüsenhormonen behandelten Ratten beschrieb.

c) Wirkung des T_3 auf die Funktion von Hypophyse und Schilddrüse

Bereits nach einer Injektion von T_3 am Morgen der Untersuchung war T_4 im Plasma geringgradig erniedrigt (Tabelle 3). Nach zweiwöchiger Behandlung mit T_3 war T_4 im Plasma nicht mehr nachweisbar. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, daß die Schilddrüsenfunktion durch die exogene T_3-Gabe praktisch vollständig supprimiert wurde, daß demnach ein exogenes "Syndrom des hohen T_3" bestand.

2. Magnesium-Absorptionsraten im Jejunum und Ileum unter akuter und chronischer Wirkung von Trijodthyronin

a) Netto-Absorption von Magnesium

Die in Tabelle 13 zusammengestellten Plasma-Mg-Konzentrationen weisen für die chronisch T_3-behandelten Ratten ein höheres Plasma-Mg auf als für die beiden anderen Tiergruppen. Wegen der hohen Empfindlichkeit der Ratten-Erythrozyten kam es jedoch besonders bei den ersten Experimenten zu Mikrohämolysen, so daß ich aus dem Meßwert nicht ohne weiteres auf das im Plasma verfügbare Mg schließen möchte; die Kenntnis des Plasma-Mg ist für die eigenen Messungen nicht notwendig.

Im Jejunum fand bei einer Mg-Konzentration im Perfusat von o,5 mmol/l keine signifikante Netto-Absorption von Mg statt (Tabelle 4 und 5; Abb. 3). Bei den Normaltieren betrug der Nettoflux o,4 $\pm$ o,6 mmol/min. Auch nach einmaliger T_3-Gabe war die Mg-Absorption nur geringgradig, nicht signifikant größer. Bei 2 mmol/l im Perfusat war die Mg-Konzentration wesentlich höher als im Plasma, und Mg wurde deutlich absorbiert. Auch hier bestand kein Unterschied zwischen den Tiergruppen nach T_3-Behandlung, nach einmaliger Gabe von T_3 und den Kontrolltieren.

Auch im Ileum zeigte sich kein Unterschied zwischen den Nettoabsorptionsraten bei den Normaltieren und den chronisch und akut mit T_3 behandelten Ratten (Tabelle 4 und 5; Abb. 3). Im Gegensatz zum Jejunum wurde im Ileum bei o,5 mmol/l Mg im Perfusat Mg netto aus dem Ileum absorbiert. Die Absorptionsraten wiesen wiederum bei den drei Tiergruppen keine signifikanten Unterschiede auf. Im Ileum war die Mg-Absorption bei 2,o mmol/l Mg im Perfusat ebenfalls deutlich höher. Bei beiden Mg-Konzentrationen im Lumen war die Netto-Absorptionsrate für Mg im Ileum deutlich höher als im Jejunum ($pp < o,oo1$).

b) Unidirektionale transmurale Fluxe von Magnesium

Im Jejunum unterschieden sich die ermittelten Raten des unidirektionalen Fluxes vom Lumen ins Blut bei den chronisch oder den akut mit T_3 behandelten und den normalen Tieren nicht signifikant (s. Tabelle 5). Der Mg-Flux aus dem Lumen betrug bei o,5 mmol/l im Lumen bei den Normaltieren 3,9 $\pm$ o,6 mmol/min in Abwesenheit einer Mg-Konzentrationsdifferenz und war damit um das zehnfache höher als der Nettoflux. Bei der höheren Mg-Konzentration im Lumen (2,o mmol/l) erhöhte sich der Mg-Flux aus dem Lumen in gleicher Weise wie der Nettoflux. Die Differenz beider Werte, die entsprechend der Definition der Bewegung von Mg zurück ins Lumen entspricht, war dagegen bei 2,o mmol/l Mg im Perfusat geringgradig, aber nicht signifikant größer (- 5,4 $\pm$ 2,6 mmol/min) als bei o,5 mmol/l Mg (- 3,5 $\pm$ o,5 mmol/min).

Im Ileum war die Rate des Mg-Fluxes vom Lumen ins Plasma bei chronisch mit T_3 behandelten Ratten bei beiden Mg-Konzentrationen im Perfusat nicht signifikant verschieden von der bei normalen Tieren, obwohl bei den behandelten Tieren ein Trend zu höheren Raten bestand (s. Tabelle 5). Der Flux von Mg zurück ins Lumen zeigte bei o,5 mmol/l Mg im Perfusat bei den mit

T_3 behandelten Tieren einen nicht signifikanten Anstieg, bei 2,o mmol/l Mg bestand kein Unterschied zu den Normaltieren. Ähnlich wie der Nettoflux von Mg war auch der Flux aus dem Lumen in beiden Konzentrationsbereichen im Ileum größer als im Jejunum. Die Eintrittsrate von Mg ins Lumen bei Mg-freiem Perfusat war dagegen im Jejunum größer als im Ileum ($pp < o,oo1$, s. Tabelle 11). Der errechnete unidirektionale Mg-Flux vom Blut zum Lumen war bei o,5 und 2,o mmol/l Mg im Perfusat im Jejunum größer als im Ileum; dabei war er nicht von der Mg-Konzentration im Lumen abhängig (s. Tabelle 5 und 11).

c) Transmurale Bewegungen von Wasser und anderen Substraten

Natrium: Die geringere Natriumkonzentration im Perfusat führte im Jejunum zur Natrium-Sekretion. Diese war bei beiden mit T_3 behandelten Tiergruppen geringer als bei den Normaltieren ($pp < o,oo2$). Aus dem Ileum wurde bei Verwendung des gleichen Perfusats Natrium absorbiert, die Raten waren in den drei Tiergruppen gleich (Tabelle 6).

Wasser: Unter den Versuchsbedingungen fand im Jejunum keine signifikante transmurale Bewegung von Wasser statt, im Ileum wurde deutlich Wasser absorbiert. Bei den drei Tiergruppen war der transmurale Nettoflux von Wasser gleich (Tabelle 7).

d-Xylose wies im Jejunum höhere Absorptionsraten auf als im Ileum. Die Raten bei den chronisch mit T_3 behandelten Tieren waren im Jejunum ($pp < o,oo2$) und im Ileum größer als bei den Kontrolltieren. Nach nur einer T_3-Injektion waren die Werte im Jejunum und Ileum geringfügig, nicht signifikant abweichend von denen der Normaltiere (Tabelle 7).

Kalium: Die Plasmaspiegel wiesen bei Versuchsende keinen Unterschied zwischen den normalen und den chronisch T_3-behandelten Tieren auf (Tabelle 13). Die transmurale Nettobewegung von Kalium war im Jejunum und Ileum gering. Im Jejunum absorbierten die chronisch mit T_3 behandelten Ratten signifikant mehr Kalium als die Normaltiere ($pp < 0{,}002$; Tabelle 6).

Calcium war in den Lösungen nicht enthalten, deshalb wurde es in geringer Rate in das Lumen sezerniert (Tabelle 6).

3. Magnesiumtransport im Dünndarm euthyreoter Ratten bei Änderung der transmuralen Bewegungen von Natrium und Wasser

In einer weiteren Versuchsreihe untersuchten wir nur normale Ratten bei 0,5 mmol/l Mg im Perfusat. Wir verwendeten die Lösung mit 100 mmol Natrium und 50 mmol/l Mannit und zum Vergleich eine andere isotone Lösung, die keinen Mannit, sondern stattdessen mehr Kochsalz (135 mmol/l) enthielt (Tabellen 8,9 und 10).

a) Bei 100 mmol/l Natrium im Perfusat war im Jejunum die Nettoabsorption von Natrium aufgehoben ($pp < 0{,}01$) und die Wasserabsorption reduziert ($pp < 0{,}01$). Im Ileum führte der verringerte Natriumgehalt der Lösung nur zu einer geringen, im Vergleich zur mannitfreien Lösung nicht signifikanten Hemmung der Absorption von Natrium und Wasser. Bei Verwendung der mannitfreien Lösung war die Absorption von Natrium und Wasser im Jejunum und Ileum gleich (Tabelle 8).

b) Die Nettofluxe und die unidirektionalen Fluxe für Mg waren bei beiden verwendeten Lösungen weder im Jejunum noch im Ileum voneinander verschieden. Aus beiden Perfusionslösungen wurde Mg im Ileum netto absorbiert, im Jejunum nicht (Tabelle 9).

c) Kalium: Im Jejunum bestand bei Verwendung der Elektrolytlösung ohne Mannit keine transmurale Nettobewegung, aus der mannithaltigen Lösung wurde Kalium geringgradig absorbiert. Im Ileum förderte der Mannitanteil den Kaliumflux aus dem Lumen. Aus einem Trend zur Sekretion von Kalium wurde in Anwesenheit von Mannit eine geringgradige Absorption von Kalium (Tabelle 1o).

d) Die Permeation von d-Xylose war bei Verwendung der Lösungen mit oder ohne Mannit nicht unterschiedlich. Das Jejunum wies wiederum die höheren Transportraten auf (Tabelle 1o).

4. Potentialdifferenz (PD) zwischen Darmlumen und Plasma

Die nach der Nernstschen Gleichung errechnete PD ergab für den Normaltiere (n = 7) im Jejunum + 2,4 $\pm$ 1,7 mV, im Ileum + 3 $\pm$ 1,3 mV. Ein Unterschied zu den chronisch mit T_3 behandelten Ratten (n = 5) zeigte sich nicht. Hier betrug die PD im Jejunum + o,4 $\pm$ 1,8 mV und im Ileum + 2,2 $\pm$ 1,1 mV. Die Messung der PD zwischen Darmlumen und Peritonealhöhle der Ratte ergab bei der von uns verwendeten Lösung (Tabelle 1) sowohl im Jejunum (- o,6 $\pm$ o,8 mV) als auch im Ileum (+ o,6 $\pm$ o,7 mV) Werte, die eine Beeinflussung des Mg-Transports durch die PD ausschließen (Tabelle 14).

D Diskussion

Ein vermehrter Zustrom von Mg aus dem Verdauungstrakt bei Hyperthyreose, auf den die Untersuchung der Mg-Bilanz hyperthyreoter Patienten von Jones und Mitarbeitern (1966) hinweist, könnte einerseits durch Wirkung der Hyperthyreose auf intestinale Mechanismen der Mg-Absorption hervorgerufen werden, andererseits könnten Wirkungen der Hyperthyreose auf den Mg-Stoffwechsel den Bedarf des Organismus für Mg erhöhen und sekundär den Zustrom von Mg aus dem Verdauungssystem steigern. Die vorliegende Arbeit untersucht die erstgenannte Möglichkeit im Tierexperiment.

1. Tiermodell der Hyperthyreose

Wesentliches Merkmal der Hyperthyreose ist die hohe Konzentration von Schilddrüsenhormonen im Plasma, besonders von T_3. Die Untersuchung der Hormonkonzentration im Plasma durch E. Heinen ergab, daß das verwendete Tiermodell zwei Kriterien der Hyperthyreose erfüllte: hohe T_3-Spiegel und praktisch vollständige Suppression der TSH-Produktion, die durch die Verminderung des T_4 im Plasma der chronisch behandelten Tiere bis zu einer nicht mehr nachweisbaren Konzentration ausgedrückt wird (Tabelle 3). Auch die somatischen Veränderungen entsprachen denen bei chronisch mit Schilddrüsenhormonen behandelten Tieren in früheren Berichten (Wall et al 197o; Lücke 1976). Das Tiermodell ähnelt deshalb der menschlichen Hyperthyreose in dem auf diese Weise erreichbaren Maße.

2. Messung der Magnesiumabsorption

Die vorliegende Arbeit untersucht, ob akute oder chronische Wirkungen hoher zirkulierender Mengen von T_3 den Durchtritt von Mg durch die Dünndarmmukosa beim lebenden Organismus direkt beeinflussen. Da T_3 auch motorische Funktionen des Gastrointestinaltrakts beeinflußt (Levin 1969, Middleton 1971), wurde ein Tiermodell gewählt, das die Beurteilung der intestinalen Schwundraten unabhängig

von der Peristaltik und der intestinalen Passagezeit ermöglicht. Die Messung der Absorptionsraten eines definierten Segments erlaubt den exakten Bezug der gemessenen Transportrate auf Oberfläche oder Gewicht des Darmes. Die im Vergleich mit anderen Elektrolyten niedrigen Transportraten für Mg erfordern die Untersuchung im geschlossenen Perfusatkreislauf, wobei die Transportleistung im Laufe der Untersuchung kumuliert. Diese Voraussetzungen werden durch die von Schedl und Mitarbeitern verwendete Methode am besten erfüllt (Krawitt u. Schedl 1968, Urban u. Schedl 1969, Miller u. Schedl 1976). Die Absorption von Mg durch den gesamten Intestinaltrakt wird mit dieser Methode nicht beurteilt.

3. Änderung der Dünndarmstruktur unter der Wirkung von Trijodthyronin

Entsprechend den Beobachtungen anderer Autoren (Wall et al 197o, Levin 1969, Middleton 1971, Lücke 1976) war die Dünndarmschleimhaut bei den chronisch mit T_3 behandelten Ratten hyperplastisch, besonders im jejunalen Anteil. Bei den erheblichen Unterschieden der Schleimhautstruktur ist es nicht erstaunlich, daß einige Parameter der Absorption, wie die Permeation von d-Xylose oder die Sekretion von Natrium ins elektrolytärmere Milieu, geringe Unterschiede ergaben (Tabelle 6 und 7). Beim transmuralen Mg-Transport, dessen Rate um eine Größenordnung geringer ist, wurden keine derartigen Unterschiede beobachtet.

4. Mechanismen der Magnesiumabsorption

Die Versuchsanordnung ermöglichte Aussagen über mehrere Parameter des intestinalen Mg-Transports.

a) Transmurale Magnesiumfluxe

Die Schwundraten aus dem Lumen für ^{24}Mg waren bei den drei untersuchten Gruppen gleich. Diese können mit dem transmuralen Nettoflux von Mg gleichgesetzt werden, da die Menge Mg, die durch die Mukosa des Testsegments aufgenommen werden konnte, im Vergleich zu der in der Per-

fusionslösung vorhandenen Menge sehr gering war.

Durch Messung der Schwundrate von ^{28}Mg aus dem Lumen wurde bestätigt, daß auch die Größe des unidirektionalen Mg-Fluxes aus dem Lumen bei den behandelten Tieren nicht anders als bei der Kontrollgruppe war. Die Zunahme dieser beiden Fluxgrößen mit Erhöhung der Mg -Konzentration im Perfusat, die ohne begleitende transmurale Massenbewegung von Wasser und anderen leichter permeierenden Elektrolyten beurteilt werden konnte, war bei den mit T_3 behandelten Tieren und den Kontrolltieren gleich (Tabellen 4 und 5). Die Rate des entgegengesetzten unidirektionalen Mg-Fluxes vom Plasma ins Lumen war annähernd konstant (Tabelle 5), sie war aber größer als die Eintrittsrate von Mg ins magnesiumfreie Medium (Tabelle 11). Die Ergebnisse dieser Messungen unter unterschiedlichen Bedingungen weisen darauf hin, daß die Absorption von Mg durch einfache Ionendiffusion offenbar nicht durch T_3-Wirkung beeinflußt wird. Dies schließt die Wirkung von T_3 auf die Permeabilität der Mukosa für andere Substanzen nicht aus: Bei den erheblichen morphologischen Veränderungen nach Adaptation an hohe T_3-Spiegel war die Permeationsrate für d-Xylose erhöht (Tabelle 7). Diese Beobachtung unterstützt die Ergebnisse von Althausen (1949), der bei mit Schilddrüsenhormonen vorbehandelten Tieren eine gesteigerte d-Xylose-Absorption aus dem gesamten Verdauungstrakt beschrieb. Broitman et al (1961), die Ratten vier Wochen lang mit Thyroxin fütterten, fanden, daß die intestinale Gesamtabsorption von d-Xylose nach Gabe ins Duodenum nicht unterschiedlich war. In der eigenen Untersuchung war die d-Xylose-Absorptionsrate im Jejunum signifikant erhöht. Es ist interessant, daß auch die durch T_3 hervorgerufene morphologische Veränderung des Dünndarms im Jejunum stärker ausgeprägt war als im Ileum (Tabelle 2). Diese Beobachtung würde die Vermutung unterstützen, daß die Permeabilität des Jejunum für ein überwiegend oder ausschließlich passiv transportiertes Nicht-Elektrolyt nach dessen Adaptation an

hohe T_3-Spiegel zunimmt. Die analoge Anwendung dieser Beobachtung auf die menschliche Hyperthyreose ist jedoch problematisch: bei dieser Erkrankung beobachtete man keine entsprechende Veränderung am Dünndarm (Siurala et al 1966), und bei hyperthyreoten Probanden war die Absorption von d-Xylose bei Messung durch Dünndarmperfusion (Peerenboom 1982) und durch orale Belastung (Broitman et al 1964) normal.

Die Adaptation des Dünndarms an hohe T_3-Spiegel hatte offenbar keinen Einfluß auf die Permeation von Mg durch die Darmwand, die zum Teil anderen physikalischen Gesetzen unterliegt, und deren Rate wesentlich geringer ist als die der d-Xylose. Bei den drei Tiergruppen waren auch die unidirektionalen Komponenten der transmuralen Mg-Bewegung gleich, unter Bedingungen, bei denen der Mg-Transport überwiegend durch Ionendiffusion angenommen werden kann. Die unidirektionale Fluxrate aus dem Lumen und die Netto-Absorption von Mg war in Richtung eines Mg-Konzentrationsgradienten (bei Verwendung der Lösung mit 2 mmol/l Mg) nicht unterschiedlich, und dementsprechend war auch der errechnete Flux vom Blut ins Lumen gleich (Tabelle 5). Diese Werte weisen darauf hin, daß die chronischen Veränderungen nach T_3-Gabe oder die direkte Wirkung des Hormons keine Veränderung des transmuralen Mg-Transports bewirken, wenn dieser überwiegend durch Ionendiffusion erfolgt.

b) Wirkung der transmuralen Massenbewegung anderer Substanzen auf die Magnesiumabsorption

Um die relativ geringen transmuralen Mg-Fluxe besser beurteilen zu können, hatten wir durch isoosmolaren Austausch von Natriumchlorid gegen Mannit den Elektrolytgehalt des Lumens vermindert und auf diese Weise die begleitende Absorption von Elektrolyten und Wasser

gehemmt. Da im Ileum die Aktivität der Transportmechanismen für Natrium größer, die Permeabilität der Mukosa aber geringer ist, konnten wir in beiden Darmregionen eine unterschiedliche Reaktion auf die Verminderung des Elektrolytgehalts im Lumen erwarten. Im Jejunum beobachteten wir bei den nicht T_3-adaptierten Tiergruppen Sekretion von Natrium ins Lumen, dagegen eine geringe aber signifikante Absorption von Wasser (Tabelle 6 und 7). Bei den T_3-adaptierten Tieren war keine transmurale Nettobewegung von Natrium nachweisbar, und der Unterschied war signifikant ($p < 0{,}002$) im Vergleich zur Normalgruppe.

Im Ileum wurde dagegen bei Verwendung der gleichen Lösung in allen Gruppen Natrium deutlich absorbiert. Hier bestand bei den chronisch behandelten Tieren nur ein geringer, nicht signifikanter Trend in Richtung auf höhere Absorptionswerte im Vergleich mit den beiden anderen Gruppen (Tabelle 6). Die Bedeutung dieser Beobachtung ist ungewiß: sie könnte zum Beispiel mit der induzierten Schleimhautveränderung zusammenhängen, die auch im Jejunum deutlicher war als im Ileum (Tabelle 2). Auch Levin (1969) berichtete in seiner Übersichtsarbeit über eine Steigerung des intestinalen Natriumtransports unter Schilddrüsenhormonwirkung, ohne hierzu eigene Daten anzugeben.

Als Folge der Absorptionshemmung von Elektrolyten wurde eine Hemmung der Wasserabsorption beobachtet. Diese war in Jejunum und Ileum jeweils gleich (Tabelle 8). Behar (1974) hatte aus seiner Untersuchung an Ileum und Coecum der Ratte durch in vivo Perfusion geschlossen, daß die gleichzeitige transmurale Massenbewegung von Wasser Richtung und Größe des Mg-Transport durch die Mukosa bestimme; er machte diese Beobachtungen unter extremen Versuchsbedingungen bei fast vollständigem Ersatz des Natriumchlorid durch Mannit oder Cholinchlorid. Die Prüfung dieser allgemein anerkannten Hypothese (Tansy und Kendall 1981), jedenfalls in einem mehr

physiologischen Bereich, erschien uns auch für die Beurteilung der eigenen Untersuchungsergebnisse wesentlich. Wir prüften deshalb, ob die Hemmung des absorptiven Elektrolyt- und Wasserstroms durch Austausch von 5o mmol/l Natriumchlorid gegen Mannit auch eine wesentliche Hemmung des transmuralen Mg-Transports hervorruft. In gleichzeitig durchgeführten Perfusionsuntersuchungen an einem offenen Jejunumsegment des Menschen (Peerenboom 1982) hatte die gleiche Perfusionslösung zu geringgradiger Nettosekretion von Wasser geführt. Bei der Ratte beobachteten wir eine mäßige Hemmung der Netto-Wasserabsorption (Tabelle 8). Im Vergleich mit der mannitfreien Elektrolytlösung war diese Hemmung im Jejunum etwas deutlicher als im Ileum. Dies kann durch die im Ileum stärkere Wirkung aktiver Mechanismen für die Absorption von Natrium erklärt werden, das wiederum die Wasserabsorption hervorruft. Tabelle 8 zeigt, daß diese Hemmung der Wasserabsorption die transmurale Mg-Bewegung im Jejunum und Ileum nicht beeinflußte. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, daß der Mannitgehalt der Lösung für die Beurteilung der Mg-Fluxe im Sinne der Fragestellung dieser Arbeit nicht von Bedeutung war. Die Daten stützen Behars Hypothese nicht. Natürlich ist eine zusätzliche Wirkung der begleitenden Bewegung von Wasser und Elektrolyten auf dem Mg-Transport nicht ausgeschlossen; deren Bedeutung könnte nur durch Untersuchungen des Mg-Transports bei Variation der transmuralen Wasserbewegung über einen weiteren Bereich erfaßt werden. Die Untersuchung der Beziehungen zwischen Wasser- und Mg-Absorption war jedoch nicht das Ziel der eigenen Untersuchung.

c) Aktive Transportmechanismen für Magnesium

Die Schilddrüsenhormone, vor allem T_3, wirken besonders auf aktive Stoffwechselvorgänge in den Organen. Eine Beeinflussung des Mg-Transports im Dünndarm könnte deshalb an einem Träger-vermittelten zellulären Mechanismus für den Mg-Transfer ansetzen. Frühere

Untersuchungen des transmukosalen Mg-Transports in vivo oder in vitro (Ross 1962, Hendrix et al 1963, Urban u. Schedl 1969, Behar, 1974, Brannan et al 1976, Petith u. Schedl 1978) haben die Frage nicht eindeutig beantworten können, ob aktive Vorgänge an der Mg-Absorption beteiligt sind, oder ob der Mg-Transport lediglich durch "erleichterte Diffusion" erfolgt. Diese würde die transmurale Bewegung von Mg fördern, aber nicht zur Schaffung eines Konzentrationsgradienten zwischen Lumen und Plasmaraum fähig sein. Das Krankheitsbild der primären Hypomagnesiämie, einer offenbar selektiven Störung der Mg-Absorption, spricht für die Existenz eines spezifischen intestinalen Mg-Transports (Paunier et al 1965, Becker et al 1979). Bei dieser Erkrankung ist die Aufnahmerate von Mg aus dem Verdauungstrakt so niedrig, daß die Mg-Homöostase nur durch exzessiv hohe Mengen von Mg in der Nahrung aufrecht erhalten werden kann. Der Pathomechanismus dieser Erkrankung ist noch unbekannt.

Aldor und Moore (197o) fanden bei Untersuchungen am umgedrehten Dünndarmsäckchen bei der Ratte bei hohen Substratkonzentrationen nur Hinweise auf Absorption von Mg durch Diffusion: ihre eigenen Messungen bei niedrigeren Mg-Konzentrationen schließen die Anwesenheit einer aktiven Komponente des Mg-Transports allerdings nicht aus. Die Mehrzahl der Untersucher fanden, daß die kinetische Kurve, welche beim Vergleich der Mg-Nettoabsorptionsraten mit den jeweiligen Konzentrationen im Darmlumen entsteht, einen biphasischen Verlauf nahm. Dies wurde als das gemeinsame Wirken aktiver und passiver Transportmechanismen gedeutet (Übersicht bei Wilkinson 1976). Es muß darauf hingewiesen werden, daß die Nettoabsorption in Abwesenheit eines Konzentrationsgradienten für Mg bisher nie unabhängig von begleitenden Wasser- oder Elektrolytbewegungen demonstriert wurde (Behar 1974, Tansy u. Kendall 1981), während dies z. B. bei Calcium gut

möglich ist. Eigene Untersuchungen erfolgten deshalb bei niedrigen Mg-Konzentrationen im Bereich des Plasmaspiegels, wo kein Nettoschwund von Mg aus dem Lumen durch einfache Ionendiffusion erwartet werden kann. Im Jejunum änderte sich in der Tat der Mg-Gehalt des Perfusats nicht, die unidirektionalen Fluxraten in beiden Richtungen waren entsprechend gleich (Tabelle 5). Im Ileum wurde dagegen in allen Tiergruppen Mg bei o,5 mmol/l im Lumen netto absorbiert (die Raten waren dabei sogar etwas höher als die im Jejunum bei 2 mmol/l Mg im Perfusat). Bei den Untersuchungen an nicht T_3-behandelten Tieren (Tabelle 9), war diese deutliche Mg-Absorption unabhängig von der Anwesenheit von Mannit im Lumen. Sie war stets mit deutlicher Nettoabsorption von Natrium vergesellschaftet (Tabelle 6 und 8). Vorversuche ergaben, daß die Absorption von Mg und Natrium aus dem an Natriumionen armen Medium auch bestand, wenn dessen Natriumgehalt weiter vermindert wurde (unveröffentlicht). Unsere Beobachtungen weisen darauf hin, daß Mg aus dem Ileum der Ratte durch einen aktiven Mechanismus absorbiert wird. Die verwendete Technik erlaubt nicht die Unterscheidung, ob dies ein unabhängiger, für Mg spezifischer Mechanismus ist, oder ob eine Verbindung mit dem transmuralen Natriumtransport besteht. Die Klärung dieser Frage würde Untersuchungen mit unterschiedlicher Technik in vitro erfordern, die für Mg bisher nicht vorgenommen wurden (Tansy und Kendall 1981). Für die Beantwortung der eigenen Fragestellung ist wichtig, daß der im Ileum der Ratte beobachtete Transfer von Mg bei akut und chronisch mit T_3 behandelten Tieren und bei den Kontrolltieren gleich war (Tabelle 5). T_3 bewirkte deshalb Änderungen der Mg-Absorption weder unmittelbar noch nach Gabe über einen Zeitraum, der zur Entstehung der morphologischen Veränderungen am Darm der Ratte oder zur Adaptation ihres Vitamin D-metabolischen Systems an Änderungen der Calciumzufuhr (De Luca 1979) ausreicht. Frühere Berichte, daß die Absorptionsvorgänge für Calcium und Mg sich gegenseitig hemmen,konnten weder bestätigt noch wider-

legt werden (Wilkinson 1976; Brannan et al 1976). Das daraus abgeleitete Postulat, daß ein gemeinsames Transportsystem für Calcium und Mg besteht, ist nach dem Stand der Kenntnis über den zellulären Calciumtransport eher unwahrscheinlich (Tansy und Kendall 1981); allerdings geben die neueren in vitro Untersuchungen über den intestinalen Calciumtransport gewöhnlich keine Hinweise auf die Rolle des Mg (De Luca 1979, Nellans u. Kimberg 1979).

5. Ort der größten Magnesiumabsorption

In welchem Darmabschnitt die Mg-Absorption überwiegend stattfindet, gilt auch bei der Ratte, der am besten untersuchten Spezies, als noch nicht entschieden (Tansy u. Kendall 1981). Aldor und Moore (197o) fanden, daß die Raten von proximal nach distal abnehmen. Sie verwendeten jedoch die relativ wenig empfindliche Säckchenmethode, hohe Mg-Konzentrationen sowie Glukose im Perfusat. Urban und Schedl (1969), deren Methode wir übernahmen, fanden im Duodenum höhere Absorptionsraten als im Ileum. Bei anderen Untersuchungen mit unterschiedlichen Methoden waren die Raten der Mg-Absorption im Ileum eindeutig höher (Ross 1962, Hendrix et al 1963, Chutkow 1964), ähnlich wie in der eigenen Studie. Der Unterschied zwischen den Ergebnissen von Urban und Schedl und den eigenen kann auf verschiedene Absorptionsraten für Mg im Duodenum und Jejunum hinweisen, oder er kann durch Unterschiede der Methodik oder des Alters und der Herkunft der Versuchstiere hervorgerufen werden. Auch die Raten der Calcumabsorption waren in einer Studie in vitro höher im Duodenum, höher als im Ileum und Jejunum (Nellans et al 1979). Beim Menschen waren die Absorptionsraten im Jejunum und Ileum gleich (Graham et al 196o, Brannan et al 1976). In unserer Studie waren die Raten des rechnerisch ermittelten Mg-Fluxes zurück ins Lumen (Tabelle 5), die Eintrittsrate von Mg ins Mg-freie Perfusat (Tabelle 11) sowie die Raten der Xyloseabsorption (Tabelle 7 und 11) im Jejunum höher als im Ileum, entsprechend der größeren Permeabilität der Muko-

sa im Jejunum. Die längere Verweildauer des Chymus im Ileum unterstreicht die Bedeutung des Ileums für die Mg-Absorption bei der Ratte unter physiologischen Bedingungen. Auch durch die Gabe von Schilddrüsenhormonen änderte sich das Verhältnis der Mg-Absorptionsraten im Jejunum und Ileum nicht (Tabelle 5).

Ich schließe aus meinen Untersuchungsergebnissen, daß T_3 den transmuralen Mg-Transport bei der Ratte weder sofort noch nach Adaptation an hohe T_3-Spiegel beeinflußt. Auch die einzelnen Komponenten der transmuralen Mg-Bewegung scheinen durch T_3 nicht beeinflußt zu werden, soweit die Untersuchung in vivo Rückschlüsse darauf erlaubt. Für eine vermehrte Absorption von Mg bei Hyperthyreose sind andere Ursachen denkbar.

6. Wirkungen von Trijodthyronin auf die Verdauungsorgane

a) Vermehrte Nahrungsaufnahme

Schilddrüsenhormone in sehr hoher Dosis führen bei den Versuchstieren zu deutlicher Hyperphagie. Diese wurde als ein möglicher Grund für die Hypertrophie der enteralen Mukosa bei der Ratte angesehen. Bei der menschlichen Hyperthyreose wurde keine Hypertrophie der Dünndarmschleimhaut beobachtet (Siurala et al 1966). Die zugeführte Nahrungsmenge ist aber auch bei der menschlichen Hyperthyreose deutlich größer, und vermehrte Zufuhr, nicht eine Störung der Absorption von Fett, wird als die wesentliche Ursache der "thyreotoxischen Steatorrhoe" angesehen (Thomas et al 1973). Die meisten Nahrungsmittel außer Kristallzuckern und Fetten enthalten Mg (Seelig 1980), so daß man annehmen muß, daß bei florider Hyperthyreose die alimentäre Zufuhr von zur Absorption verfügbarem Mg deutlich gesteigert ist; Untersuchungen hierüber sind mir nicht bekannt. Im Bereich der üblichen Ernährung steigt die Absorption von Mg proportional mit der Zufuhr an (King et al 1970).

b) Passagegeschwindigkeit

Bei Hyperthyreose oder nach Gabe von Schilddrüsenhormonen ist die gastrointestinale Peristaltik und Passagegeschwindigkeit gesteigert (Middleton 1971, Levin 1974). Hierdurch würde die Mg-Absorption eher geringer; dieser Aspekt verliert aber dann an Bedeutung, wenn Mg im Sinne eines Fließgleichgewichts kontinuierlich im Dünndarmsaft vorhanden ist. Ob diese Wirkung die Absorption von Elektrolyten überhaupt beeinträchtigt, wird als noch nicht erwiesen angesehen, da bei Hyperthyreose oder im Experiment nach Gabe von Schilddrüsenhormonen bisher keine Störung der Absorption anderer Ionen als von Calcium nachgewiesen wurde (Übersicht bei Miller et al 1978). Die eigenen Absorptionsmessungen an isolierten Darmsegmenten werden durch die Wirkung von T_3 auf die Passagegeschwindigkeit nicht beeinflußt.

7. Wirkung der hohen Hormonkonzentrationen auf den nicht intestinalen Stoffwechsel

Da bei Hyperthyreose das Plasmamagnesium niedrig ist (Rizek et al 1965, Jones et al 1966, Zepf et al 1968, Wuttke et al 1976), kann die vermehrte Mg-Absorption bei dieser Erkrankung nicht ausschließlich durch die vermehrte Mg-Zufuhr erklärt werden. Untersuchungen hyperthyreoter Probanden mit ^{28}Mg ergaben einen normal großen austauschbaren Mg-Pool (Jones et al 1966), aber auch vermehrten Einstrom von Mg in das Skelett bzw. in Organe mit großer metabolischer Aktivität (Aikawa 196o). Auf diesem Weg kann Mg nur vorübergehend aus dem Extrazellularraum abströmen (Dimich et al 1966), denn die Aufnahmefähigkeit dieses Pools ist begrenzt, zumal das Skelett Mg nicht in dem gleichen Maß wie Calcium aufnehmen kann.

Die Homöostase von Mg wird in erster Linie durch Anpassung der renalen Ausscheidung an die alimentäre Zufuhr und den Bedarf des Organismus aufrechterhalten (Nordin

1976). Bei Hyperthyreose ist die renale Ausscheidung von Mg erhöht (Wuttke 1974). Aikawa (196o) beobachtete den Anstieg der renalen Mg-Ausscheidung bei Ratten bereits einen Tag nach Gabe von T_4. Die Wirkung hoher T_3-Dosen auf die Mg-Ausscheidung übertraf noch die von T_4 (Zepf et al 1968). Die geringgradige Hypomagnesiämie bei Hyperthyreose muß deshalb am ehesten als eine Folge der vermehrten renalen Mg-Ausscheidung angesehen werden. Ob Hypomagnesiämie selbst zur Steigerung der enteralen Mg-Absorption führt, ist nicht bekannt (Wilkinson 1976). Bei Hyperthyreose kann diese Steigerung nicht durch das Vitamin D-System verursacht werden, da bei dieser Erkrankung Hyperkalzämie und erniedrigte Spiegel des aktiven Metabolits 1,25-Dihydroxyvitamin D gefunden werden (Bouillon et al 198o). Auch die Adaptation gesunder Probanden an calciumreiche Kost führte bei niedrigem 1,25-Dihydroxyvitamin D im Serum zum Abfall der intestinalen Mg-Absorptionsraten (Norman et al 198o).

Zur Erklärung einer Hyperabsorption von Mg bei Hyperthyreose oder bei hohen T_3-Spiegeln eignet sich die folgende Hypothese: Die renale Ausscheidung von Mg ist erhöht, dadurch sinkt das im Plasma verfügbare Mg. Im kurzfristigen Experiment kann diese Wirkung durch Abstrom von Mg in Skelett und Weichteile noch verstärkt werden. Bei der entstehenden Hypomagnesiämie wird vermehrt Mg aus der Nahrung absorbiert. Zusätzlich wird die enterale Mg-Absorption noch durch die vermehrte Zufuhr von Mg mit der größeren Nahrungsmenge erhöht. Dieses Erklärungsmodell erfordert keine direkte Wirkung von Schilddrüsenhormonen auf den intestinalen Transport von Mg und ist mit dem Ergebnis unserer Studie bei der Ratte vereinbar.

E Zusammenfassung

Störungen der Schilddrüsenfunktion beeinflussen den Mg-Stoffwechsel, und bei Hyperthyreose ist der Zustrom von Mg aus dem Verdauungstrakt gesteigert. Es wurde untersucht, ob die vermehrte Absorption von Mg durch direkte Wirkung eines Schilddrüsenhormons auf den Dünndarm oder durch Anpassung des Darms an hohe Gewebskonzentrationen des Schilddrüsenhormons hervorgerufen wird.

Ratten von 16o - 19o g Gewicht erhielten entweder 4o ug Trijodthyronin (T_3) als Einzeldosis oder drei Tage 2o ug T_3 und elf Tage 4o ug T_3 oder kein T_3. Bei den chronisch behandelten Tieren wurde die Thyroxinsekretion wirksam supprimiert, und es entwickelte sich eine Hyperplasie des Dünndarms. Die Messung der Mg-Absorption erfolgte in isolierten Schlingen des Jejunum und Ileum, die in vivo zwei Stunden lang im geschlossenen Kreislauf perfundiert wurden. Die Versuchslösung enthielt o,5 und 2,o mmol/l Mg, Konzentrationen im Bereich und oberhalb der freien Mg-Fraktion im Plasma. Durch Messung der Schwundraten von ^{24}Mg und ^{28}Mg wurden die Nettoabsorption und die unidirektionalen Fluxraten von Mg bestimmt. Die begleitenden transmuralen Massenbewegungen von Wasser und Elektrolyten wurden durch Ersatz eines Teils der Elektrolyte der Perfusionslösung durch Mannit variiert.

Im Ileum waren die Mg-Absorptionsraten größer als im Jejunum, und im Ileum wurde Mg-Absorption auch dann beobachtet, wenn die verfügbaren Mg-Konzentrationen im Darmlumen und Plasma nicht unterschiedlich waren. Wurde die Mg-Konzentration im Lumen verändert, so änderten sich die Netto-Absorption und der unidirektionale Flux aus dem Lumen in gleicher Weise, so daß der Flux vom Plasma zurück ins Lumen fast gleich blieb. Bei den chronisch mit T_3 behandelten Tieren,

nach einmaliger T_3-Injektion und bei den Kontrolltieren waren die Raten der Netto-Absorption und der unidirektionalen Fluxe von Mg unter allen genannten Bedingungen gleich. Die an T_3 adaptierten Tiere absorbierten im Jejunum mehr d-Xylose und sezernierten dort weniger Natrium als die beiden anderen Tiergruppen; im Ileum bestand dieser Unterschied nicht.

Die Untersuchung bestätigte, daß chronisch hohe T_3-Gewebsspiegel bei der Ratte zu erheblicher Hyperplasie der Dünndarmmukosa führen. Die Veränderung war im proximalen Dünndarm deutlicher und führte dort zu einer mäßigen Steigerung der Permeation von d-Xylose und der absorptiven Natriumbewegung. Die Mg-Absorption wurde durch Anwesenheit von T_3 beim normalen Dünndarm oder durch Adaptation an hohe T_3-Spiegel nicht beeinflußt; dies gilt in gleicher Weise für die offenbar diffusionsbedingte und für die offenbar durch Träger vermittelte Komponente des transmuralen Mg-Transports.

Das Ergebnis der eigenen tierexperimentellen Studie legt nahe, daß eine bei der Hyperthyreose beobachtete Steigerung der Aufnahme von Mg aus dem Verdauungstrakt nicht auf eine direkte Wirkung von T_3 auf den intestinalen Mg-Transport zurückzuführen ist. Die vermehrte Mg-Absorption bei Hyperthyreose oder nach Gabe von Schilddrüsenhormonen kann die Folge anderer Wirkungen auf den Mg-Stoffwechsel sein: die vermehrte renale Elimination und die wegen der Hyperphagie wahrscheinlich vermehrte Absorption von Mg.

Literaturverzeichnis

1. Aikawa, J.K.: Gastrointestinal absorption von Mg^{28} in rabbits. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1oo: 293-95 (1959)

2. Aikawa, J.K.: Effect of thyroxine and propylthiouracil in magnesium metabolism in the rabbit. Study with Mg^{28}. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 1o4/ 594 (196o)

3. Aikawa, J.K.: Biochemistry and physiology of magnesium. Wld. Rev. Nutr. Diet. 28: 112-42 (1978)

4. Alcock, N., McIntyre, I.: Inter-relation of calcium and magnesium absorption. Clin. Sci. 22: 185-93 (1962)

5. Aldor, T.A.M., Moore, E.W.: Magnesium absorption by everted sacs of rat intestine and colon. Gastroenterology 59: 745-753 (197o)

6. Althausen, T.L.: Hormonal and vitamin factors in intestinal absorptions. Gastroenterology 12: 467-48o (1949)

7. Barry, R.J.C., Dikstein, S., Matthews, J., Smith, D.G., Wright, E.M.: Electrical potentials associated with intestinal sugar transfer. J. Physiol. (Lond.), 171: 316-338 (1964)

8. Becker, K., Lombeck, I., Bremer, H.J.: Primäre Hypomagnesiämie. Monatsschr. Kinderheilkd. 129: 37-42 (1979)

9. Behar, J.: Magnesium absorption by the rat ileum and colon. Am. J. Physiol. 227: 334-34o (1974)

1o. Bouillon, R., Muls, E., De Moor, P: Influence of thyroid functions on the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D_3. J. Clin. Endocrinol. Metab. 51: 793,797 (198o)

11. Brannan, P.B., Vergne-Marini, P., Pak, C.Y.C., Hull, A.R. and Fordtran, J.S.: Magnesium absorption in the human small intestine. J. Clin. Invest. 57: 1412-1418 (1976)

12. Broitman, S.A., Bondy, D.C., Yacknin, I. et al: Absorption and disposition of D-xylose in thyrotoxicosis and myxedema. N. Engl. J. Med. 27o: 333-337 (1964)

13. Care, A.D., Van't Klooster, A.T.: In vivo transport of magnesium and other cations across the wall of the gastro-intestinal tract of sheep. J. Physiol. 177: 174-191 (1965)

14. Caspary, W.F.: Aktiver Transport im Dünndarm. Dtsch. Med. Wschr. 4: 132-134 (1976)

15. Chutkow, J.G.: Sites of magnesium absorption and excretion in the intestinal tract of the rat. J. Lab. Clin. Med. 63: 71-79 (1964)

16. Chutkow, J.G.: Metabolism of magnesium in the normal rat. J. Lab. Clin. Med. 63: 8o-99 (1964)

17. Cook, D.A.: Availability of magnesium: Balance studies in rats with various inorganic magnesium salts. J. Nutr. 1o3: 1365-137o (1973)

18. Davis, G.R., Santa Ana, C.A. Morawski, S.G., Fordtran, J.S.: Inhibition of water and electrolyte absorption by polyethylene glycol (PEG). Gastroenterology 79: 35-39 (198o)

19. De Luca, H.F.: Vitamin D metabolism and function. Monogr. Endocrinol. 13: 1-8o (1979)

2o. Dimich, A., Rizek, J.E., Wallach, S.T.: Magnesium transport in patients with thyroid disease. J. Clin. Endocrinol. 26: 1o81 (1966)

21. Graham, L.A., Caesar, J.J., Burgen, A.S.V.: Gastrointestinal absorption and excretion of Mg^{28} in man. Metabolism 9: 646-659 (196o)

22. Heaton, F.W.: Magnesium relations with parathyroid hormone, calcitonin and bone. Magnesium-Bulletin 3, 1a: 67-72 (1981)

23. Hellesen, C., Friis, T., Larson, E., Pock-Steen, O,C.: Small intestinal histology, radiology and absorption in hyperthyroidism. Scand. J. Gastroent. 4: 169-175 (1969)

24. Hendrix, J.Z., Alcock, N.W., Archibald, R.M.: Competition between calcium, strontium and magnesium for absorption in the isolated rat intestine. Clin. Chem. 9: 734-744 (1963)

25. Hodgkinson, A., Knowles, C.F.: Laboratory methods. p 525-578 in: Nordin B.E.C. (Ed.): Calcium, phosphorus and magnesium metabolism. Churchill Livingstone Edinburgh (1976)

26. Hydén, S.: A turbidometric method for the determination of higher polyethylene glycols in biological materials. Kungl. Lantbrukshögskolans Ann. 22: 139-145 (1955), Zitiert nach Malawer S.J. et al (1967)

27. Jones, J.C., Desper, P.C., Shane, S.R., Flink, E.B.: Magnesium metabolism in hyperthyroidism and hypothyroidism. J. Clin. Invest. 45: 891-9oo (1966)

28. King, R.G., Stanbury, S.W.: Magnesium metabolism in primary hyperparathyroidism. Clin. Sci. 39: 281-3o3 (197o)

29. Krawitt, E.L., Schedl, H.P.: In vivo calcium transport by rat small intestine. Am J. Physiol. 214: 232-236 (1968)

3o. Langemann, F.W.: The metabolism of magnesium and Calcium by the rat. Arch. Biochem. et Biophys. 84: 278 (1959)

31. Levin, R.J.: The effects of hormones on the absorptive, metabolic and digestive functions of the small intestine. J. Endocrinol. 45: 315-348 (1969)

32. Levin, R.J.: A brief overview on the influence of the thyroid on intestinal function. p 253-261 in: Dowling, R.H., Riecken E.O. (Ed.): Intestinal adaptation. Schattauer, Stuttgart (1974)

33. Ligumsky, M., Karmeli, F., Rachmilewitz, D.: Pathogenesis of diarrhea in thyrotoxicosis: Effect of thyroxine on rat intestinal fluid transport, mucosal PGE_2 content, Na-K-ATPase and adenylatecyclase activities. Gastroenterology 78: 12o8 (198o)

34. Lücke, H.: In vivo Perfusionsuntersuchungen über die hormonale und medikamentöse Beeinflussung der Resorption im Dünndarm der Ratte. Dissertation Göttingen (1976)

35. MacGregor, J.L., Lavigne, M.E., Wiley, Z.D., Liu, K.M.: The effect of hyperthyroidism on digestive events. Clin. Res. 27: 77 A (198o)

36. MacIntyre, I., Robinson, C.J.: Magnesium and the gut: experimental and clinical observations. Ann. N.Y., Acad. Sci. 162: 865-873 (1969)

37. Malawer, S.J., Powell, D.W.: An improved turbidimetric analysis of polyethylene glycol utilizing an emulsifier. Gastroenterology 53: 25o-256 (1967)

38. Marshall, R.W.: Plasma fractions. p. 162-185 in: Nordin, B.E.C. (Ed.): Calcium, phosphate and magnesium metabolism. Churchill Livingstone, Edinburgh (1976)

39. Middleton, W.R.J.: Thyroid hormones and the gut. Gut 12: 172-177 (1971)

4o. Milla, P.J., Aggett, P.J., Wolff, O.H., Harries, J.T.: Studies in primary hypomagnesaemia: evidence for defective carrier-mediated small intestinal transport of magnesium. Gut 2o: 1o28-1o33 (1979)

41. Miller, D.L., Schedl, H.P.: Total recovery studies of nonabsorbable indicators in the rat small intestine. Gastroenterology 58: 4o-46 (197o)

42. Miller, D.L., Schedl, H.P.: Effects of diabetes on intestinal magnesium absorption in the rat. Am. J. Physiol. 231: 1039-1042 (1976)

43. Miller, L.J., Gorman, C.A., Go, V.L.W.: Gut-thyroid interrelationships. Gastroenterology 75: 901-911 (1978)

44. Mittenecker, E.: Planung und statistische Auswertung von Experimenten. Deuticke Wien (1970)

45. Mordes, J.P., Wacker, W.E.C.: Excess magnesium. Pharmacol. Rev. 29: 273-300 (1978)

46. Nellans, H.N., Kimberg, D.V.: Anomalous calcium secretion in rat ileum: role of paracellular pathway. Am. J. Physiol. 236: E 473-481 (1979)

47. Nordin, B.E.C. (Ed.): Calcium, magnesium, and phosphate metabolism. Churchill Livingstone, Edinburgh (1976)

48. O'Donnell, J.M., Smith, M.W.: Uptake of calcium and magnesium by rat duodenal mucosa analysed by means of competing metals. J. Physiol. 229: 733-749 (1973)

49. Paunier, L., Radde, I.C., Kooh, S.W., Fraser, D.: Primary hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. J. Pediatr. 67: 945 (1965)

50. Peerenboom, H., Geldschläger, H., Keck, E., Strohmeyer, G., Krüskemper, H.L.: Intestinal absorption of magnesium at high triiodothyronine concentration. Acta Endocrinol. 94, Suppl. 234: 32-33 (1980)

51. Peerenboom, H., Keck, E.: Die Bedeutung des Magnesiums in der Medizin. Münch. Med. Wochenschr. 39: 1325-1327 (I); 1328-1332 (II) (1980)

52. Peerenboom, H.: Intestinale Absorption von Calcium und Magnesium. Thieme, Stuttgart (1982)

53. Petith, M.M., Schedl, H.P.: Effects of magnesium deficiency on duodenal and ileal magnesium absorption and secretion. Dig. Dis. Sci. 23: No 1 (1978)

54. Rizek, J.E., Dimich, A., Wallach, S.: Plasma and erythrocyte magnesium in thyroid disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 25: 350-358 (1965)

55. Roe, J.H., Rice, E.W.: A photometric method for the determination of free pentoses in animal tissues. J. Biol. Chem. 173: 507-512 (1948)

56. Rogers, T.A., Mahan, P.E.: Exchange of radioactive magnesium in the rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 100: 235 (1959)

57. Ross, D.B.: Influence of sodium on the transport of magnesium across the intestinal wall of the rat in vitro. Nature 189: 84o-841 (1961)

58. Ross, D.B.: In vitro studies on the transport of magnesium across the intestinal wall of the rat. J. Physiol. (Lond.) 16o: 417-428 (1962)

59. Roth, P.: Biophysikalische Untersuchungen zum Magnesiumstoffwechsel des Menschen. Dissertation Frankfurt (1976)

6o. Roth, P., Werner, E.: Intestinal absorption of magnesium in man. Int. J. Appl. Radiat. Isot. 3o: 523-526 (1979)

61. Rude, R.K., Oldham, S.B., Sharp, C.F. Singer, F.R.: Parathyroid hormone secretion in magnesium deficiency. J. Clin. Endocrinol. Metab. 47: 8oo-8o6 (1978)

62. Saunders, D., Sillery, J., Huigbregtse, K., Tygtat, G.: Effects of Ca^{++} and Mg^{++} on absorption from rodent and human intestine: The role of gastric acid. Gastroenterology 76: 1236 (1979)

63. Schmulen, A.C., Lerman, M., Pak, C.Y.C., Zerwekh, J., Morawski, S., Fordtran, J.S., Vergne-Marini, P.: Effect of $1,25\text{-}(OH)_2D_3$ on jejunal absorption of magnesium in patients with chronic renal disease. Am. J. Physiol. 238: G 349-352 (198o)

64. Seelig, M.S.: Magnesium deficiency in the pathogenesis of diseases. Plenum, New York (198o)

65. Siurala, M., Julkunen, H., Lamberg, B.A.: Gastrointestinal tract in hyperthyroidism before and after treatment. Scand. J. Gastroenterol. 1: 79-85 (1966)

66. Tansy, M.F.: Intestinal absorption of magnesium. p. 193-21o in: Skoryna, S.C. et al (Ed.): Intestinal absorption of metal ions, trace elements and radionuclides. Pergamon, Oxford (1971)

67. Tansy, M.F., Kendall, F.M.: Magnesium and the gastrointestinal tract. Magnesium-Bulletin 3, 1a: 56-66 (1981)

68. Thomas, F.B., Caldwell, J.H., Greenberger, N.J.: Diarrhea in thyrotoxicosis. Ann. Intern. Med. 78: 669-675 (1973)

69. Urban, E., Schedl, H.P.: Net movements of magnesium and calcium in the rat small intestine in vivo. Proc.Soc. Exp. Biol. Med. 132: 111o-1113 (1969)

7o. Ussing, H.H.: The distinction by means of tracers between active transport and diffusion. The transfer of iodide across the isolated frog skin. Acta Physiol. Scand. 19: 43-56 (195o)

71. Wall, A.J., Middleton, W.R.J., Pearse, A.G.E., Booth, C.C.: Intestinal mucosal hyperplasia following induced hyperthyroidism in the rat. Virchows Arch. (Cell. Pathol.) 6: 79-87 (197o)

72. Wasserman, R.H., Kallfelz, F.A., Comar, C.L.: Active transport of calcium by rat duodenum in vivo. Science 133: 883-884 (1961)

73. Wilkinson, R.: Absorption of calcium, phosphorus, and magnesium. p 36-112 in: Nordin, B.E.C. (Ed.): Calcium, phosphate, and magnesium metabolism. Churchill Livingstone, Edinburgh (1976)

74. Wuttke, H., Kessler, F.J.: Zur Beeinflussung des Magnesiumstoffwechsels bei der Ratte während experimenteller Hyperthyreose. Res. Exp. Med. 164: 157-168 (1974)

75. Wuttke, H., Kessler, F.J.: Magnesiumkonzentration im Serum bei Hyperthyreose. Med. Klin. 71: 235-238 (1976)

76. Zepf, S., Weissbecker, L., Schemmel, K., Bindeballe,W.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung des Serum-Magnesiums durch TSH, Thyroxin, T_3, und sein Verhalten bei Hyperthyreose. Endokrinologie 53: 113 (1968)

77. Zumkley, H.: Extra- und intrazelluläre Magnesiumkonzentration bei endokrinen Erkrankungen. Med. Welt (Stuttg.) 18: 3o32-3o35 (1967)

G Tabellenanhang

Tab. 2

Darm- und Mukosagewicht bei hoher Konzentration von Trijodthyronin (± SE).

	n	Darmgewicht (mg/cm)	Mukosagewicht (mg/cm)
Jejunum			
normal	22	72 ± 3	41 ± 2
chron. T_3	17	98 ± 4 *)	65 ± 3 *)
Ileum			
normal	22	72 ± 4	38 ± 2
chron. T_3	17	92 ± 4 *)	43 ± 2

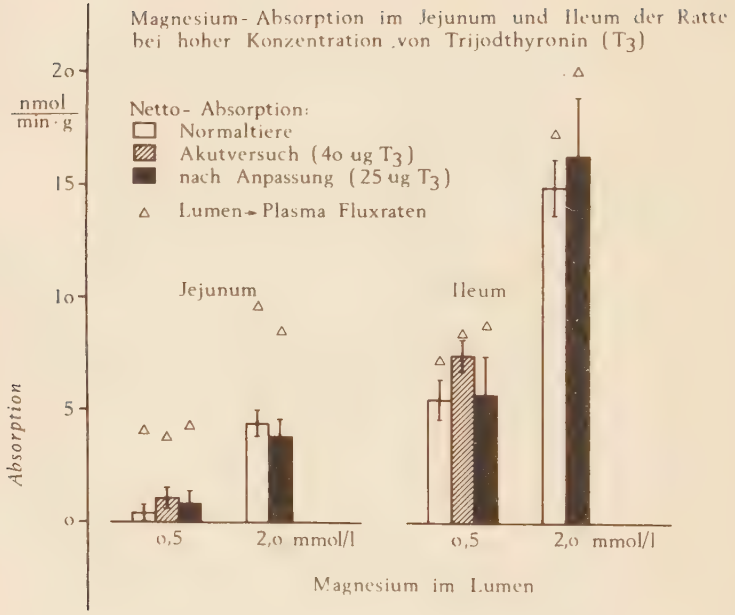
*) $p < 0{,}001$ im Vergleich zur Normalgruppe

Tab. 3

	T_3 (ng/100ml)	T_4 (µg/100ml)	n
normal	57 ± 20	1,3 ± 0,8	5
akut	>1000	0,8 ± 0,5	5
chron. T_3	>1000	0,0	8

T_3 und T_4 im Plasma während der Perfusion (± SD)
(Bestimmung unter Verwendung eines T_3- und T_4-freien Rattenserum durch E. Heinen, Med. Klinik C)

Abb. 3


Magnesium-Absorption im Jejunum und Ileum der Ratte bei hoher Konzentration von Trijodthyronin (T_3)
Absorption
nmol / min · g
20
15
10
5
0
Netto-Absorption:
Normaltiere
Akutversuch (40 ug T_3)
nach Anpassung (25 ug T_3)
Lumen→Plasma Fluxraten
Jejunum
Ileum
0,5
2,0 mmol/l
0,5
2,0 mmol/l
Magnesium im Lumen

Tab. 4

Netto-Transport von Magnesium im Dünndarm der Ratte bei hohen T_3-Konzentrationen (akut T_3: Untersuchung nach einmaliger Gabe; chron. T_3: täglich für 14 Tage). Magnesium in der Lösung 0,5 oder 2,0 mmol/l. Mittelwerte pro g Feuchtgewicht des Darms, ± SE.

	Magnesium-Konz.		Transmuraler Netto-Flux		
	Lösung (mmol/l)	Lumen	Magnesium (nmol/min)	Wasser (ul/min)	n
Jejunum					
normal	0,5	0,52	0 4 ± 0,3	6 ± 1	16
akut T_3		0,52	1,1 ± 0,5	10 ± 2	8
chron. T_3		0,51	0,8 ± 0,6	7 ± 1	9
normal	2,0	2,01	4,4 ± 0,6	6 ± 1	11
chron. T_3		2,09	3,7 ± 0,8	8 ± 1	9
Ileum					
normal	0,5	0,50	5,7 ± 0,8	10 ± 1	9
akut T_3		0,50	7,4 ± 0,7	15 ± 1	8
chron. T_3		0,49	5,7 ± 1,8	12 ± 2	9
normal	2,0	2,06	14,8 ± 1,2	15 ± 1	9
chron. T_3		2,10	16,2 ± 2,6	15 ± 2	9

Tab. 5

Transport von Magnesium im Dünndarm der Ratte bei hohen T_3-Konzentrationen: unidirektionale Fluxraten. Magnesium in der Lösung 0,5 oder 2.0 mmol/l. Mittelwerte ± SE

	Mg-Konz. Lösung (mmol/l)	Magnesium-Fluxraten Netto (nmol/min)	Lumen-Blut	Blut-Lumen	n
Jejunum					
normal	0,5	0,4 ± 0,3	3,9 ± 0,6	- 3,5 ± 0,5	14
akut T_3		1,1 ± 0,5	3,6 ± 0,5	- 2,5 ± 0,2	8
chron. T_3		0,8 ± 0,6	4,1 ± 0,7	- 3,9 ± 0,8	9
normal	2,0	4,5 ± 0,3	9,9 ± 2,8	- 5,4 ± 2,6	4
chron. T_3		3,7 ± 0,8	8,4 ± 1,5	- 4,7 ± 1,8	9
Ileum					
normal	0,5	5,4 ± 0,9	7,0 ± 1,9	- 1,7 ± 1,3	6
akut T_3		7,4 ± 0,7	8,0 ± 0,3	- 0,6 ± 0,6	8
chron. T_3		5,7 ± 1,8	8,8 ± 1,4	- 3,2 ± 1,6	9
normal	2,0	14,6 ± 1,0	17,0 ± 1,7	- 3,1 ± 1,0	4
chron. T_3		16,2 ± 2,6	20,0 ± 3,3	- 3,9 ± 2,4	9

Tab. 6

Netto-Transportraten von Natrium, Kalium und Calcium während Untersuchung des Magnesium-Transports bei hoher Konzentration von Trijodthyronin (± SE).

	Natrium		Kalium		Calcium		
	Konz. im Lumen (mmol/l)	Netto-Flux (nmol/min)	Konz. im Lumen (mmol/l)	Netto-Flux (nmol/min)	Konz. im Lumen (mmol/l)	Netto-Flux (nmol/min)	n
Jejunum							
normal	100	- 400 ± 80	4,9	27 ± 9	0,04	- 7,2 ± 1,2	28
akut T_3	99	- 300 ± 140	5,0	41 ± 9	0,02	- 2,8 ± 0,8	8
chron. T_3	100	- 40 ± 90 +)	4,7	88 ± 9 *)	0,04	- 6,0 ± 0,5	18
Ileum							
normal	98	+ 970 ± 100	4,9	52 ± 11	0,05	- 6,1 ± 0,8	28
akut T_3	96	+ 870 ± 90	5,4	20 ± 14	0,04	- 6,2 ± 1,1	8
chron. T_3	96	+1130 ± 160	5,2	49 ± 14	0,06	- 8,3 ± 1,3	18

+) $p < 0,02$: *) $p < 0,002$ im Vergleich zur Normalgruppe

Tab. 7

Netto-Transportraten von d-Xylose und Wasser während Untersuchung des Magnesium-Transports bei hoher Konzentration von Trijodthyronin (± SE).

	d-Xylose		Wasser	
	Konz. im Lumen (mmol/l)	Netto-Flux (nmol/min)	Netto-Flux (µl/min)	n
Jejunum				
normal	9,75	124 ± 11	5 ± 1	28
akut T_3	9,55	163 ± 9	10 ± 2	8
chron. T_3	9,18	234 ± 24 *)	7 ± 1	18
Ileum				
normal	10,27	100 ± 13	12 ± 1	28
akut T_3	10,56	56 ± 14	15 ± 1	8
chron. T_3	10,18	141 ± 25	14 ± 1	18

*) $p < 0,002$ im Vergleich zur Normalgruppe

Tab. 8

Netto-Transport von Natrium, Magnesium und Wasser im Jejunum und Ileum der Ratte bei Perfusion mit 135 mmol/l Natriumchlorid (N) oder 100 mmol/l NaCl und 50 mmol/l Mannit (NM). Magnesium 0,5 mmol/l, Lösungen isosmolar mit Plasma. Mittelwerte ± SE pro g Feuchtgewicht des Darms

	Natrium		Magnesium		Wasser	n
	Konz. im Lumen (mmol/l)	Netto-Flux (umol/min)	Konz. im Lumen (mmol/l)	Netto-Flux (nmol/min)	Netto-Flux (ul/min)	
Jejunum						
N	144	+ 1,0 ± 0,2	0,53	- 1,5 ± 1,0	+ 11 ± 1	8
NM	101	- 0,2 ± 0,1 +)	0,51	+ 0,4 ± 0,3	+ 6 ± 1 +)	16
Ileum						
N	142	+ 1,2 ± 0,3	0,50	+ 4,4 ± 0,7 x)	+ 13 ± 1	9
NM	99	+ 0,9 ± 0,2	0,50	+ 5,7 ± 0,8 x)	+ 10 ± 1	9

+) $p < 0,01$ jeweils ggü. dem Wert darüber x) $p < 0,001$ ggü. Jejunum

Tab. 9

Unidirektionale Fluxe von Magnesium in Abwesenheit eines Konzentrationsgradienten (0,5 mmol/l), ohne und mit Mannit im Perfusat.

Perfusat	Magnesium-Fluxraten (nmol/min) Netto	Lumen-Blut	Blut-Lumen	n
Jejunum				
N	- 1,5 ± 1,0	4,8 ± 0,7	- 6,2 ± 1,5	8
NM	+ 0,4 ± 0,3	3,9 ± 0,6	- 3,5 ± 0,5	14
Ileum				
N	+ 4.3 ± 0,8	5,9 ± 0,6	- 1,6 ± 1,0	7
NM	+ 5.4 ± 0,9	7,0 ± 1,9	- 1,7 ± 1,3	6

Tab. 1o

Netto-Transport von Kalium, d-Xylose und Wasser bei Perfusion ohne und mit Mannit. Kalium 5 mmol/l, d-Xylose 10 mmol/l.

Perfusat	Kalium		d-Xylose		Wasser	n
	Konz. im Lumen (mmol/l)	Netto-Flux (nmol/min)	Konz. im Lumen (mmol/l)	Netto-Flux (nmol/min)	Netto-Flux (ul/min)	
Jejunum						
N	5,2	28 ± 14	9,8	104 ± 24	11 ± 1	8
NM	4,7	60 ± 23	9,8	136 ± 26	6 ± 1	16
Ileum						
N	5,4	4 ± 26	10,2	73 ± 10	13 ± 1	9
NM	4,8	44 ± 24	10,2	95 ± 20	10 ± 1	9

Tab. 11

Transmurale Netto-Fluxraten für Natrium, Magnesium, d-Xylose und Wasser bei Untersuchung der Calciumabsorption im Dünndarm der Ratte (n = 7, ± SE).

	Konzentration in der Lösung (mmol/l)	Transmurale Netto-Fluxe (pro g Feuchtgewicht; negativ: Sekretion)	
Jejunum			
Natrium	100	+ 129 ± 76	nmol/min
Magnesium	0	- 6 ± 1	"
d-Xylose	10	+ 285 ± 19	"
Wasser		+ 10 ± 2	µl/min
Ileum			
Natrium	100	+ 615 ± 361	nmol/min
Magnesium	0	- 3 ± 1	"
d-Xylose	10	+ 217 ± 21	"
Wasser		+ 13 ± 2	µmol/min

Tab. 12

Elektrolytkonzentration im Plasma der Ratte am Ende der Perfusion bei Wechsel der Natriumkonzentration im Perfusat (± SD). Angaben in mmol/l

Na-Konz. im Ileum (mmol/l)	n	Natrium	Magnesium	Calcium
135	8	149 ± 3	0,91 ± 0,11	1,94 ± 0,23
100	10	147 ± 3	1,01 ± 0,08	2,15 ± 0,30

Tab. 13

Elektrolytkonzentrationen im Plasma der Ratte am Ende der Perfusion bei normalen und hohen T_3-Spiegeln (Angaben in mmol/l; ± SD).

	Mg im Perfusat (mmol/l)	n	Magnesium	Calcium	Natrium	Kalium
normal	0,25/0,5	20	1,12 ± 0,20	2,15 ± 0,30	147 ± 3	4,63 ± 0,37
	2,0	10	1,16 ± 0,13			
akut T_3	0,5	9	0,92 ± 0,13	2,01 ± 0,07	151 ± 3	
chron. T_3	0,5	9	1,31 ± 0,14	2,17 ± 0,20	151 ± 3	4,56 ± 0,63
	2,0	9	1,28 ± 0,32			

Tab. 14

Potentialdifferenz zwischen Darmlumen und Peritonealhöhle der Ratte bei isosmolarem Austausch von Natriumchlorid gegen Mannit (n = 5; ± SE)

In der Lösung (mmol/l) Natrium	Mannit	Potentialdifferenz (mV; Lumen positiv) Jejunum	Ileum
150	-	- 4,1 ± 0,7	- 3,3 ± 1,0
135	-	- 3,0 ± 0,7	- 4,3 ± 0,9
100	50	- 0,6 ± 0,8	+ 0,6 ± 0,7
75	125	+ 2,0 ± 1,0	
50	150	+ 4,6 ± 1,8	+ 16,9 ± 4,5
20	215	+ 8,0 ± 1,4	
-	270		+ 43,6 ± 4,0

L e b e n s l a u f

Als fünftes Kind des Kaufmanns Walter Köster und seiner Ehefrau Emilie, geb. Vogt, wurde ich am 19.11.1947 in Wuppertal geboren. Ab Ostern 1954 besuchte ich die Evangelische Volksschule in Halver und ging 1958 zur weiteren Ausbildung auf das Katholische Mädchengymnasium St. Angela nach Wipperführth. Dort bestand ich am 1o.7.1967 das Abitur.

Im WS 1967/68 begann ich das Studium für das Lehramt an der Grund- und Hauptschule in Münster und wechselte dann nach Bochum und zur PH Rheinland Abteilung Wuppertal. Dieses Studium habe ich mit dem 1. Staatsexamen (November 1971) und dem 2. Staatsexamen (Januar 1973) abgeschlossen. Vom 1. Februar 1973 bis zum 5. November 1974 unterrichtete ich als Lehrerin an der Hauptschule Hoher Weg in Duisburg-Meiderich.

Auf eigenen Wunsch bin ich aus dem Schuldienst ausgeschieden, um im SS 1975 mit dem Medizinstudium an der Universität Düsseldorf zu beginnen. Während dieses Studienganges habe ich die Ärztliche Vorprüfung am 25.3.1977, das 1. Staatsexamen am 31.3.1978 und das 2. Staatsexamen am 14.3.198o bestanden. Nach dem Praktischen Jahr von April 198o bis März 1981 in den Evangelischen Krankenanstalten Duisburg-Nord habe ich mein 3. Staatsexamen am 5.5.1981 abgelegt.

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. H. Peerenboom für die Überlassung des Themas, die Einführung in das Arbeitsgebiet und für seine freundliche Unterstützung bei der Planung und Durchführung der Versuche. Seine wertvollen Anregungen waren mir bei der Niederschrift der Dissertation eine große Hilfe.

Bei Frau B. Bredtmann bedanke ich mich herzlich für ihre stetige Hilfsbereitschaft und ihren gewissenhaften Einsatz.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen nicht genannten Personen, die am Zustandekommen der Arbeit beteiligt waren.